

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
4 mars 2004 (04.03.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/018436 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 241/20, 239/38, 295/12,
213/82, 215/54, 307/68, 211/78, 241/24, 333/38, 317/68,
207/22, 211/60, 211/62, 209/42, 207/16

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002564

(22) Date de dépôt international : 22 août 2003 (22.08.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

02/10542 23 août 2002 (23.08.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : CEREP
[FR/FR]; 128, rue Danton, F-92500 Rueil Malmaison (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : MAILLET,
Magali [FR/FR]; 19, rue Maurice Payret Dortail, F-92150
Suresnes (FR). SANIERE, Laurent [FR/FR]; 365, rue de
Vaugirard, F-75015 Paris (FR). NICOLAÏ, Eric [FR/FR];
16, rue Alexis Bouvier, F-92500 Rueil Malmaison (FR).
POTIN, Dominique [FR/FR]; 14, chemin Vert, F-78680
Epone (FR). LANGLOIS, Michel [FR/FR]; 70, rue du Ly-
cée, F-92330 Sceaux (FR). LAUNAY, Michèle [FR/FR];
11, rue Diderot, F-92500 Rueil-Malmaison (FR).

(74) Mandataires : BECKER, Philippe etc.; Cabinet Becker
et Associés, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOUNDS DERIVED FROM ARYL CARBAMATES, PREPARATION THEREOF AND USES OF SAME

(54) Titre : COMPOSES DERIVES D'ARYLCARBAMATES, PREPARATION ET UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention relates to novel compounds, the preparation thereof and the uses, particularly therapeutic, of same. More specifically, the invention relates to compounds derived from aryl carbamates, the preparation thereof and the uses of same, particularly in the human and animal health field. The inventive compounds are preferably 5-HT₄ serotonergic receptor ligands and thus can be used in the therapeutic or prophylactic treatment of any disorder involving a 5-HT₄ receptor. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing such compounds, the preparation thereof and uses of same as well as to treatment methods using said compounds.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux composés, leur préparation et leurs utilisations, notamment thérapeutiques. Elle concerne plus particulièrement des composés dérivés d'arylcaramates, leur préparation et leurs utilisations, notamment dans le domaine de la santé humaine ou animale. Les composés selon l'invention sont préférentiellement des ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄, et sont donc utilisables dans le traitement thérapeutique ou prophylactique de tout désordre impliquant un récepteur 5-HT₄. La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés, leur préparation et leurs utilisations, ainsi que des méthodes de traitement utilisant lesdits composés.

WO 2004/018436 A2

Best Available Copy

WO 2004/018436

PCT/FR2003/002564

1

COMPOSES DERIVES D'ARYLCARBAMATES,

PREPARATION ET UTILISATIONS

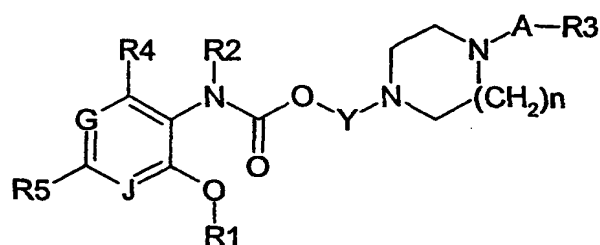
La présente invention concerne de nouveaux composés, leur préparation et leurs utilisations, notamment thérapeutiques. Elle concerne plus particulièrement des composés dérivés d'arylcaramates, leur préparation et leurs utilisations, notamment dans le domaine de la santé humaine ou animale. Les composés selon l'invention sont préférentiellement des ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄, et sont donc utilisables dans le traitement thérapeutique ou prophylactique de tout désordre impliquant un récepteur 5-HT₄. La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés, leur préparation et leurs utilisations, ainsi que des méthodes de traitement utilisant lesdits composés.

Un grand nombre de processus dépendant de la sérotonine ont été identifiés à ce jour, et de nombreuses molécules agissant au niveau des récepteurs de la sérotonine sont utilisées en thérapeutique humaine. Plus d'une douzaine de récepteurs de la sérotonine ont été identifiés et l'un des plus récents est le récepteur 5-HT₄ (J.Bockaert et al., Trends Pharmacol. Sci., 13, 141, 1992). La présente invention se rapporte à des dérivés d'arylcaramates de formule générale (I) et leurs sels pharmacologiquement acceptables. Il s'agit préférentiellement de composés capables d'interférer avec les processus dépendant de la sérotonine, encore plus préférentiellement de ligands des récepteurs 5-HT₄, notamment de sérotype humain. L'invention fournit ainsi des méthodes de traitement ou de prophylaxie de tout désordre impliquant un récepteur 5-HT₄. Les composés et compositions selon l'invention peuvent s'avérer utiles pour le traitement prophylactique ou thérapeutique de diverses pathologies telles que :

- divers troubles gastro-intestinaux tels que le reflux gastro-oesophagien pathologique (GERD), le syndrome du côlon irritable, la dyspepsie fonctionnelle, la gastroparésie, les désordres liés à la motilité gastrointestinale, la nausée et la constipation,
- des affections cardiaques telles que la fibrillation auriculaire, l'arythmie et la tachycardie,
- des affections génito-urinaires tels que la rétention urinaire, l'incontinence,

- des troubles du système nerveux central, tels que notamment l'anxiété, la schizophrénie, les comportements obsessionnels (tels que boulimie ou anorexie), la dépression, les troubles de la mémoire et la démence,
- de la migraine et de la douleur.

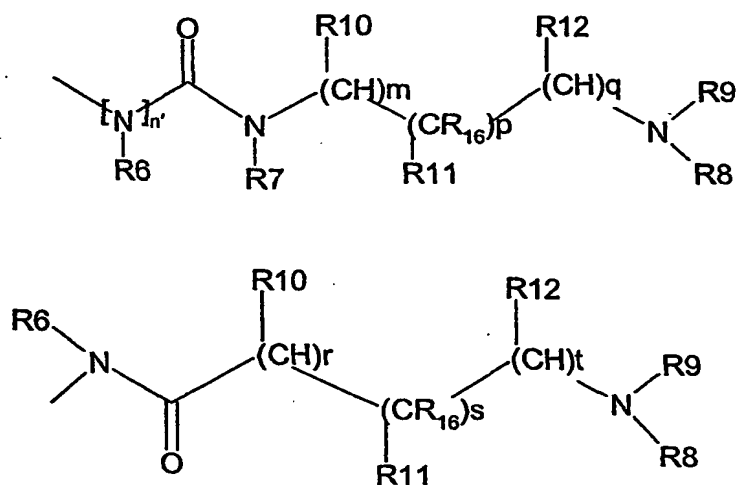
5 Un premier objet de l'invention réside dans un composé de formule générale (I) :



Formule (I)

dans laquelle :

- 10
- R_1 représente un groupement alkyle inférieur, aryle, halogénoalkyle ou arylalkyle inférieur,
 - R_2 représente l'atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur,
 - A représente un groupement aryle ou hétérocycle, ce groupement étant éventuellement substitué par un autre substituant que R_3 ,
- 15
- R_3 représente un groupe choisi parmi les groupes ci dessous :



, - NR_6-COR_{13} , et - $(NR_6)_n-CONR_7R_{13}$,

- 5 - les groupes R_7 - R_{12} , identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un radical aryle, un radical hétéroaryle, un radical hétérocycle, un radical arylalkyle, un radical hétéroarylalkyle, un radical hétérocycloalkyle, un radical alkyle inférieur, un radical cycloalkyle, un groupe alkoxyalkyle, un groupe alkylaminoalkyle, un groupe alkyl-COOR₁₇,
- 10 - les groupes R_7 - R_{12} , pris deux à deux, peuvent en outre former ensemble, avec la chaîne linéaire qui les supporte, au moins un cycle saturé ou non, tel que notamment cycloalkyle, cycloalkylène, hétérocycle,
- les groupes R_{10} - R_{12} peuvent également représenter un groupe -COOR₁₇,
- R_{13} représente un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle, un groupe aryle, un hétérocycle, un groupe arylalkyle, un groupe hétéroarylalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe cycloalkylcarboxy, un groupe alkyl-COOR₁₇, un
- 15 groupe alkoxyalkyle, un groupe imidazopyridinylalkyle, un groupe trifluoroalkyl ou un groupe hétéroarylthioalkyle, étant entendu que R_{13} ne peut pas représenter le radical méthyle ou le radical éthyle, dans les cas où A représente un phényl, R_2 représente l'atome d'hydrogène, G et J
- 20 représentent le groupe CH, R_3 représente NR₆COR₁₃ ou -(NR₆)_n-CONR₇R₁₃ avec R_6 et/ou R_7 représentant l'atome d'hydrogène,
- n est 1 ou 2 ; n' est 0 ou 1, m, p, q, r, s et t sont des entiers compris inclusivement entre 0 et 2, r, s et t n'étant pas simultanément 0,
- Y représente une chaîne alkylène, linéaire ou ramifiée, de 2 à 5 atomes de carbone,
- 25 - J représente un groupement C-R₁₄ ou l'atome d'azote
- G représente un groupement C-R₁₅ ou l'atome d'azote
- R_6 , R_{16} et R_{17} identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,
- R_4 , R_5 , R_{14} et R_{15} pris individuellement représentent l'atome d'hydrogène, un atome
- 30 d'halogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfoxide, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy, alkylecarboxy, alkylamino ou dialkylamino,
- ou, lorsque G ou J ne sont pas l'atome d'azote, les groupements OR₁ et R₁₄ et/ou les groupements R₁₄ et R₅ et/ou les groupements R₁₅ et R₅ et/ou les groupements

R₁₅ et R₄ peuvent former, pris ensemble avec le noyau aromatique auquel ils sont attachés, un cycle saturé ou non,

lesdits groupes alkyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétérocycle, 5 hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, alkylaminoalkyle, alkoxy, alkoxyalkyle, alkylthio et alkylcarboxy, ainsi que ledit cycle, pouvant être substitués ou non,

ainsi que leurs sels, isomères optiques et géométriques ou leurs mélanges.

10 Selon la présente invention, le terme "alkyle" désigne plus particulièrement un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, de préférence saturé, ayant de 1 à 24 atomes de carbone. Selon la présente invention, le terme "alkyle inférieur" désigne plus particulièrement un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, de préférence saturé, ayant de 1 à 12, de 15 préférence de 1 à 6, atomes de carbone, tels que notamment méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, *sec*-butyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle ou dodécyle. Lorsqu'ils sont ramifiés, les radicaux alkyle peuvent être notamment choisis parmi les radicaux 2-ethylhexyle, 2-methylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-methylhexyle et 3-methylheptyle. Les groupes en C₁-C₄ sont préférés. Les groupes méthyle et éthyle sont plus spécifiquement préférés.

20 Selon la présente invention, le terme "halogénoalkyle" désigne un radical alkyle tel que défini ci-dessus substitué par au moins un atome d'halogène, de préférence le fluor. Selon un aspect particulier de l'invention, R₁ représente un radical perhalogénoalkyle, de préférence perfluoroalkyle, tel que trifluorométhyle.

25 Les groupes "alkylène" au sens de l'invention sont des groupes divalents correspondant aux groupes alkyle tels que définis ci-dessus par enlèvement d'un atome d'hydrogène.

30 Les groupes cycloalkyle ou cycloalkylène sont des radicaux alkyle ou alkylène tels que définis ci-dessus formant un cycle.

Les groupes « aryle » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques, généralement à 5 ou 6 chaînons, ayant de 6 à 18 atomes de carbone. On peut notamment citer le radical phényle ou naphthyle. Les groupes hétéroaryle sont des systèmes

hydrocarbonés aromatiques présentant sur le (ou les) cycle(s) au moins un hétéroatome, tel que notamment l'azote, le soufre ou l'oxygène.

Le terme hétérocycle désigne des systèmes hydrocarbonés mono-, bi- ou tri-cycliques
5 présentant sur le (ou les) cycle(s) au moins un hétéroatome, tel que notamment l'azote, le soufre ou l'oxygène. Ils peuvent éventuellement présenter au moins une insaturation sur le (ou les) cycle(s). Ils peuvent être aromatiques ou non. A titre d'hétérocycle, on peut notamment citer le groupe pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, morpholine, homopipérazine, homopipéridine, thiomorpholine, tétrahydropyridine, thiophène, furane,
10 pyridine, pyrimidine, pyridazine et pyrazine.

Les groupes « alkoxy » correspondent aux groupes alkyle définis ci-dessus reliés au reste la molécule par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther).

15 Le groupe alkyl-COOR₁₇ correspond à un radical alkyle, de préférence inférieur, présentant à l'extrémité de la chaîne alkyle un radical COOR₁₇.

Les groupes « alkylthio » correspondent aux groupes alkyle définis ci-dessus reliés au reste de la molécule par l'intermédiaire d'une liaison -S- (thioéther).
20

Les groupes « alkylsulfonyl » correspondent aux groupes alkyle définis ci-dessus reliés au reste de la molécule par un groupe SO₂.

Les groupes « alkylsulfoxyde » correspondent aux groupes alkyle définis ci-dessus reliés
25 au reste de la molécule par un groupe SO.

Les groupes « alkylamino » ou « dialkylamino » correspondent à un groupe alkyle ou deux groupes alkyle tels que définis ci-dessus reliés au reste de la molécule par un atome d'azote ou un groupe aminé. Un groupe alkylaminoalkyle correspond à un radical alkyle
30 interrompu par un groupe aminé.

Les groupes « imidazopyridinylalkyle » correspondent au groupe imidazopyridine relié au reste de la molécule par un groupe alkyle tel que défini ci-dessus.

35 Par « halogène », on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par « hétéroatome », on entend un atome choisi parmi O, N et S.

Les groupes arylalkyle (hétéroarylalkyle et hétérocycloalkyle) sont des groupes
5 comprenant un reste aryle (respectivement hétéroaryl et hétérocycle) tel que défini ci-dessus lié au reste de la molécule au moyen d'une chaîne alkylène. On peut notamment citer à titre de groupe arylalkyle les radicaux benzyle et phénéthyle.

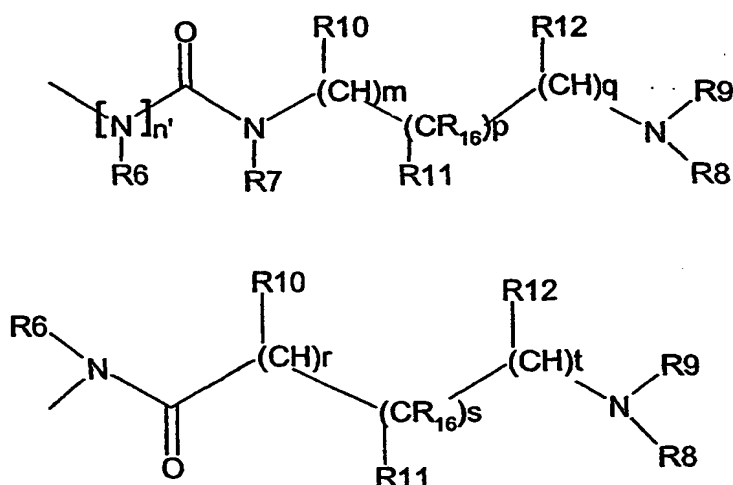
Par « cycles saturés ou non », on entend des systèmes cycliques hydrocarbonés
10 aromatiques ou non présentant éventuellement des hétéroatomes et/ou des insaturations sur leurs cycles. Ils incluent donc notamment des radicaux aryles, hétéroaryle, hétérocycle ou cycloalkyle tels que définis ci-dessus. On peut notamment citer, à titre de cycles saturés ou non, les radicaux cycloalkyle, cycloalkylène, pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, morpholine, homo pipérazine, homopipéridine, thiomorpholine, et tétrahydropyridine,

15 Lorsque les groupements OR_1 et R_{14} et/ou les groupements R_5 et R_{14} et/ou les groupements R_5 et R_{15} et/ou les groupements R_{15} et R_4 forment ensemble, avec le noyau aromatique auquel ils sont attachés, un cycle saturé ou non, il s'agit de préférence d'un cycle comprenant de 3 à 8 atomes, aromatique ou non, comprenant éventuellement un ou
20 plusieurs hétéroatomes, de préférence 0 à 3. Des exemples préférés de tels cycles sont notamment le benzofurane, dihydrobenzofurane, benzodioxane, benzopyrane, dihydrobenzopyrane, benzodioxole.

Par ailleurs, comme indiqué ci-avant, les différents groupes mentionnés ci-dessus peuvent
25 porter ou non un ou plusieurs substituants, choisis par exemple parmi halogène, nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy, (C_1-C_6) -alkoxycarbonyle, mono- ou di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyle, aminocarbonyle, mono- ou di- (C_6-C_{12}) -aryl- ou hétéro- (C_2-C_{12}) -arylaminocarbonyle, mono- ou di- (C_6-C_{12}) -aryl- ou hétéro- (C_2-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyle, hydroxy, alkoxy, (C_1-C_6) -alkyle, (C_1-C_6) -alkylamino, amino
30 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi (C_1-C_6) -alkyle, (C_3-C_8) -cycloalkyle, (C_2-C_{12}) -aryle, hétéro- (C_2-C_{12}) -aryle, (C_6-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyle, hétéro- (C_2-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyle, (C_1-C_7) -alcanoyle, cyclo- (C_3-C_8) -alcanoyle, (C_6-C_{12}) -aroyle, ou (C_6-C_{12}) -aryl- (C_1-C_7) -alcanoyle.

Des composés préférés au sens de l'invention sont des composés de formule (I) ci-dessus dans laquelle au moins une des conditions spécifiées ci-dessous, de préférence toutes, sont respectées :

- A représente un phényl, une pyrimidine, une pyridazine ou une pyrazine et/ou
- 5 - R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle, et/ou
- n = 1 et/ou
- n' = 1 et/ou
- Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence linéaire, et/ou
- R₂ est un atome d'hydrogène, et/ou
- 10 - R₃ représente un radical choisi parmi :

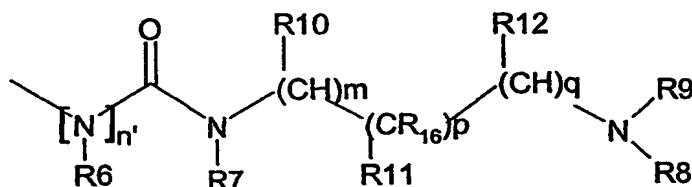


- R₄ est un atome d'hydrogène, et/ou
- 15 - R₆ est un atome d'hydrogène, et/ou
- G est un groupe CH, et/ou
- J est un groupe CH.

D'autres composés préférés au sens de l'invention sont des composés de formule (I) ci-dessus dans laquelle au moins une des conditions spécifiées ci-dessous, de préférence toutes, sont respectées :

- A représente un phényl, une pyrimidine, une pyridazine ou une pyrazine et/ou
- R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle, et/ou
- n = 1 et/ou
- 25 - n' = 0 et/ou

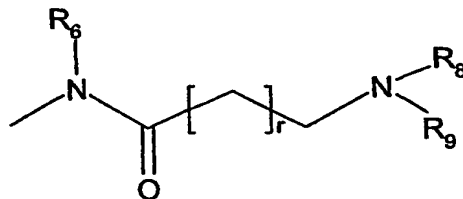
- Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence linéaire, et/ou
- R₂ est un atome d'hydrogène, et/ou
- R₃ représente un radical choisi parmi :



- R₄ est un atome d'hydrogène, et/ou
- G est un groupe CH, et/ou
- J est un groupe CH.

D'autres composés préférés au sens de l'invention sont des composés de formule (I) ci-dessus dans laquelle au moins une des conditions spécifiées ci-dessous, de préférence toutes, sont respectées :

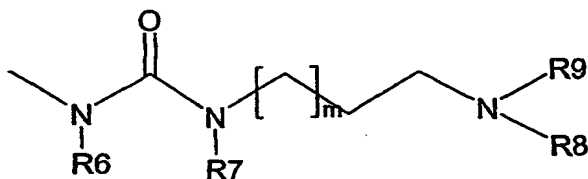
- A représente un phényle, une pyrimidine, une pyridazine ou une pyrazine et/ou
- R₁ représente un radical alkyle inférieur, de préférence un groupement méthyle ou éthyle, et/ou
- n = 1 et/ou
- Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence linéaire, et/ou
- R₂ est un atome d'hydrogène, et/ou
- R₄ est un atome d'hydrogène, et/ou
- R₅ est un atome d'hydrogène, et/ou
- G est un groupe CH, et/ou
- J est un groupe CH, et/ou
- R₃ représente un radical choisi parmi :



avec R_6 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur (en particulier méthyle) et r représente 0, 1 ou 2 (en particulier 1 ou 2).

D'autres composés préférés au sens de l'invention sont des composés de formule (I) ci-dessus dans laquelle au moins une des conditions spécifiées ci-dessous, de préférence toutes, sont respectées :

- A représente un phényl, une pyrimidine, une pyridazine ou une pyrazine et/ou
- R_1 représente un radical alkyle inférieur, en particulier un groupement méthyle ou éthyle, et/ou
- 10 - $n = 1$, et/ou
- Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence linéaire, et/ou
- R_2 est un atome d'hydrogène, et/ou
- R_4 est un atome d'hydrogène, et/ou
- R_5 est un atome d'hydrogène, et/ou
- 15 - G est un groupe CH, et/ou
- J est un groupe CH, et/ou
- R_3 représente un radical choisi parmi :



20

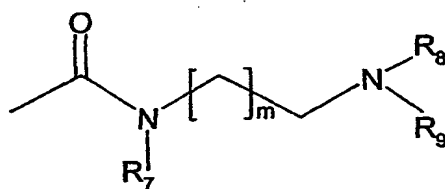
avec R_6 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur (en particulier méthyle), R_7 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur (en particulier méthyle), et m est un entier compris inclusivement entre 0 et 2 (en particulier 0 ou 1).

25

D'autres composés préférés au sens de l'invention sont des composés de formule (I) ci-dessus dans laquelle au moins une des conditions spécifiées ci-dessous, de préférence toutes, sont respectées :

- A représente un phényl, une pyrimidine, une pyridazine ou une pyrazine et/ou
- 30 - R_1 représente un radical alkyle inférieur, en particulier un groupement méthyle ou éthyle, et/ou
- $n = 1$, et/ou

- Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence linéaire, et/ou
- R₂ est un atome d'hydrogène, et/ou
- R₄ est un atome d'hydrogène, et/ou
- 5 - R₅ est un atome d'hydrogène, et/ou
- G est un groupe CH, et/ou
- J est un groupe CH, et/ou
- R₃ représente un radical choisi parmi :



10

avec R₇ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur (en particulier méthyle) et m représente 1 ou 2.

- 15 Une sous famille préférée au sens de l'invention est représentée par les composés de formule (I) dans laquelle R1 représente un groupement alkyle inférieur, en particulier méthyle ou éthyle. Comme illustré dans les exemples, de tels dérivés au sens de l'invention présentent des propriétés avantageuses comme ligands des récepteurs 5-HT4.
- 20 Une autre catégorie particulière de composés selon l'invention est représentée par les composés de formule générale I dans laquelle A représente un hétérocycle à 6 atomes, éventuellement substitué, contenant un ou deux atomes d'azote ou un groupement phényle éventuellement substitué.
- 25 Selon une variante particulièrement préférée, l'invention a pour objet les composés de formule (I) dans laquelle Y est une chaîne alkylène à 2 ou 3 carbones, R1 représente un groupement méthyle ou éthyle et A représente un groupement phényle éventuellement substitué.
- 30 Une autre catégorie particulière de composés selon l'invention est représentée par les composés de formule générale I dans laquelle R3 représente un groupe -NR₆-COR₁₃ ou -(NR₆)_n-CONR₇R₁₃, avec R₁₃ représentant un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un

groupe arylalkyle, un groupe hétéroarylalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe alkylcarboxy, un groupe cycloalkylcarboxy, un groupe alkyl-COOR₁₇, un groupe imidazopyridinylalkyle, un groupe trifluoroalkyl ou un groupe hétéroarylthioalkyle.

- 5 Une famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-avant, et les sous-familles indiquées ci-avant, dans lesquels R₂ est un atome d'hydrogène, et/ou R₄ est un atome d'hydrogène, et/ou R₁₄ est un atome d'hydrogène, et/ou R₁₅ est un atome d'hydrogène, encore plus préférentiellement dans
10 lesquels deux au moins des groupes R₂, R₄, R₁₄ et R₁₅ sont un atome d'hydrogène, encore plus préférentiellement dans lesquels les quatre groupes R₂, R₄, R₁₄ et R₁₅ représentent chacun un atome d'hydrogène.

- Une autre famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-avant, et les sous-familles indiquées ci-avant, dans
15 lesquels G est le groupe CH et/ou J est le groupe CH, plus préférentiellement dans lesquels G et J représentent chacun le groupe CH.

- Une autre famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-avant, et les sous-familles indiquées ci-avant, dans
20 lesquels n égal 1.

- Une autre famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-avant, et les sous-familles indiquées ci-avant, dans
25 lesquels Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence non ramifiée.

- Une autre famille particulière de composés selon l'invention est représentée par les composés de formule générale I dans laquelle R₄, R₅, R₁₄ et R₁₅ représentent l'atome d'hydrogène.

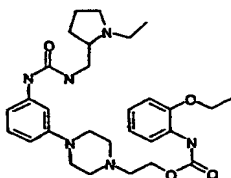
- 30 Une autre catégorie particulière de composés selon l'invention est représentée par les composés de formule générale I dans laquelle au moins un R₄, R₅, R₁₄ et R₁₅ est différent de l'atome d'hydrogène. En particulier, au moins un R₄, R₅, R₁₄ et R₁₅ représente un radical alkoxy (en particulier méthoxy), NO₂, alkyle (en particulier méthyle) ou un atome

d'halogène (en particulier chlore ou fluor), les autres R4, R5, R14 et R15 représentant avantageusement un atome d'hydrogène.

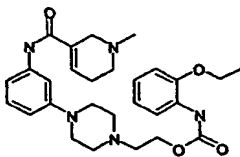
Comme indiqué, les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, notamment
 5 de sels d'addition basiques ou acides, préférentiellement compatibles avec un usage pharmaceutique.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, les
 acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique,
 10 lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique, camphorique, etc. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine et la *tert*-butylamine.

15 Des exemples spécifiques de composés préférés au sens de l'invention sont notamment les composés tels que décrits dans les exemples, plus spécifiquement ceux des exemples n° 9-67, 72-102, 104-106 et 112-119, ainsi que leurs sels, et en particulier les composés suivants :

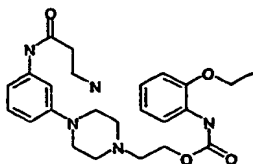


20 2-(4-{3-[3-(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-ureido]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, 57

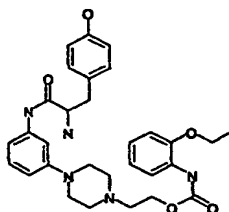


25 2-(4-{3-[(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, 21

13

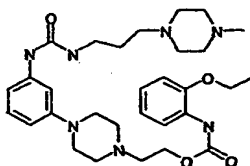


2-{4-[3-(3-amino-propionylamino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, 42



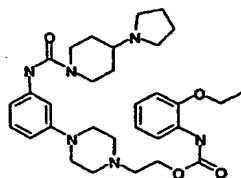
5

2-(4-{3-[2-amino-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, 44



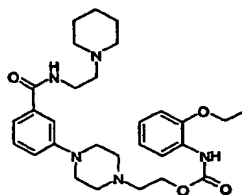
10

2-[4-(3-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, 60

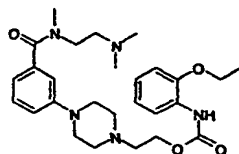


15

2-(4-{3-[(4-pyrrolidin-1-yl-piperidine-1-carbonyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, 59



2-(4-{3-[2-piperidin-1-yl-ethylcarbamoyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, 78

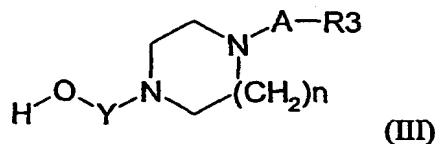
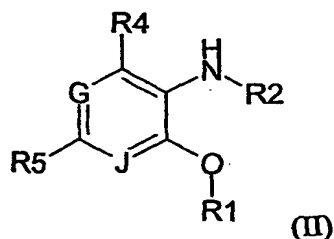


5 2-(4-{3-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, 105

10 Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon les techniques connues de l'homme du métier. La présente invention décrit à cet égard différentes voies de synthèse, qui sont illustrées sur les figures 1-4 et dans les exemples, et peuvent être mises en œuvre par l'homme du métier, comme indiqué dans les exemples. Les composés de départ peuvent être obtenus dans le commerce ou synthétisés selon des procédés habituels. Il est
15 entendu que la présente demande n'est pas limitée à une voie de synthèse particulière, et s'étend à d'autres procédés permettant la production des composés indiqués.

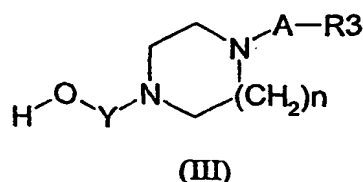
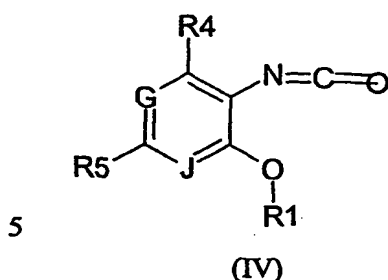
Selon un objet particulier, l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (III) :

20



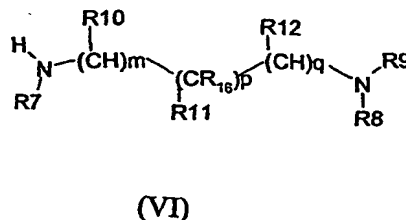
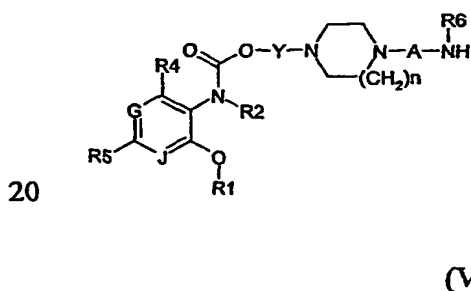
25 dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, A, Y, J, G et n ont la même signification que ci-avant, en présence d'un réactif donneur de carbonyle, de préférence le triphosgène ou le système (Boc)₂O/DMAP, et on récupère le produit obtenu. La réaction est avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 1).

Selon un objet particulier, l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (IV) avec un produit de formule (III) :



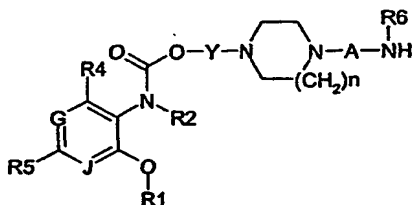
10 dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, A, Y, J, G et n ont la même signification que ci-avant. La réaction est avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 2).

15 Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) avec un produit de formule (VI) dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, A, Y, J, G, R8-R12, R16 et n, m, p, q ont la même signification que ci-avant, en présence d'un réactif donneur de carbonyle, tel que le triphosgène ou le carbonyl di-imidazole. La réaction est avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 3).

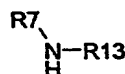


25 Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) avec un produit de formule (VII) dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R13, A, Y, J, G et n ont la même signification que ci-avant, en présence d'un réactif donneur de carbonyle, tel que le triphosgène ou le carbonyl di-imidazole. La réaction est

avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 3).

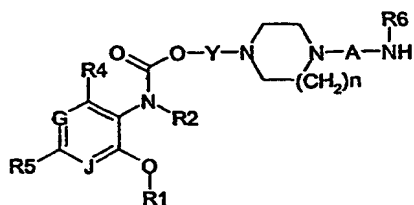


(V)

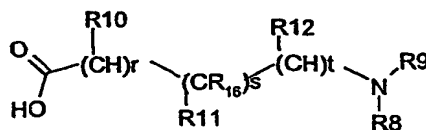


(VII)

Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) avec un produit de formule (VIII) dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, A, Y, J, G, R8-R12, R16, n, r, s et t ont la même signification que ci-avant, en présence d'un agent de couplage classique tel que le DCC sur support solide, l'EDCI, la résine PS-carbodiimide. La réaction est avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 4).



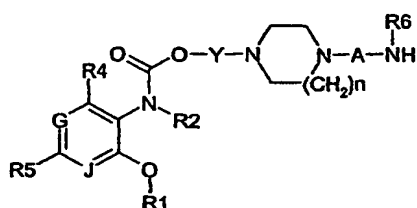
(V)



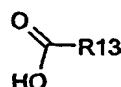
(VIII)

20

Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) avec un produit de formule (IX) dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R13, A, Y, J, G et nont la même signification que ci-avant, en présence d'un agent de couplage tel que le DCC, l'EDCI, la résine PS-carbodiimide. La réaction est avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 4).



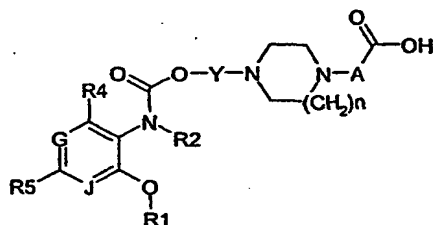
(V)



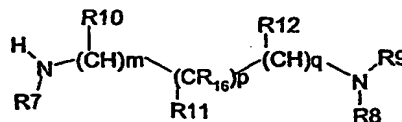
(IX)

5

Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (X) avec un produit de formule (VI) dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, R7, A, Y, J, G, R8-R12 et n, m, p, q ont la même signification que ci-avant, en présence d'un agent de couplage tel que le DCC, l'EDCI, la résine PS-carbodiimide. La réaction est
10 avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 5).



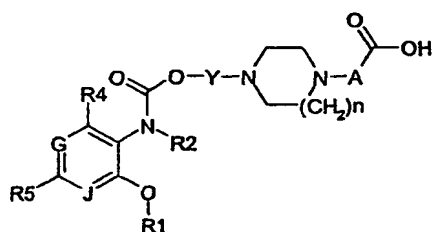
(X)



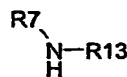
(VI)

15

Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (X) avec un produit de formule (VII) dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, R7, R13, A, Y, J, G et n ont la même signification que ci-avant, d'un agent de couplage tel que le DCC, l'EDCI, la résine PS-carbodiimide. La réaction est avantageusement réalisée dans
20 un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 5).



(X)



(VII)

5

Un autre objet de la présente invention concerne des produits intermédiaires utiles pour la préparation de produits selon l'invention. Ces produits intermédiaires sont plus particulièrement choisis parmi le 3-{4-[2-(2-ethoxy-phenylcarbamoyloxy)-éthyl]-piperazin-1-yl}-benzoate d'éthyle, le 3-{4-[2-(2-ethoxy-phenylcarbamoyloxy)-éthyl]-

10 piperazin-1-yl}-benzoate de sodium et un de leurs sels d'addition.

Un autre objet de la présente invention concerne toute composition pharmaceutique comprenant un composé tel que défini ci-avant. Il s'agit avantageusement d'une composition pharmaceutique pour le traitement ou la prophylaxie des maladies dans

15 lesquelles un récepteur 5-HT₄ est impliqué, par exemple le récepteur 5-HT_{4e}. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont utilisables notamment pour le traitement ou la prophylaxie de troubles gastro-intestinaux, de troubles du système nerveux central, d'affections cardiaques, d'affections génito-urinaires, de comportements obsessionnels, de la migraine ou de la douleur.

20

L'invention concerne également l'utilisation d'un composé tel que défini ci-avant pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à la mise en œuvre d'une méthode de traitement ou de prophylaxie du corps humain ou animal.

25 L'invention concerne également une méthode de traitement d'une pathologie dans laquelle un récepteur 5-HT₄ est impliqué, comprenant l'administration à un sujet, notamment humain, d'une dose efficace d'un composé ou d'une composition pharmaceutique tels que définis ci-avant.

30 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent avantageusement un ou plusieurs excipients ou véhicules, acceptables sur le plan pharmaceutique. On peut citer par

exemple des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations (liquides et/ou injectables et/ou solides) sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc. Les compositions peuvent être formulées sous forme de suspension injectable, de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être injectés par voie systémique ou orale, de préférence systémique, comme par exemple par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie, du mode d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 0,1 µg et 100 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,01 à 10 mg/kg, typiquement entre 0,1 et 10 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être réalisées, le cas échéant. D'autre part, les compositions selon l'invention peuvent comprendre, en outre, d'autres agents ou principes actifs.

D'autres aspects et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

Légende des Figures

Figure 1 : Schéma de Synthèse 1 de composés selon l'invention. A, Y, G, J et les groupes R1-R5 ont les mêmes définitions que précédemment.

Figure 2 : Schéma de Synthèse 2 de composés selon l'invention. A, Y, G, J et les groupes R1 et R3-R5 ont les mêmes définitions que précédemment.

Figure 3 : Schéma de Synthèse 3 de composés selon l'invention. A,Y,G, J et les groupes R1-R2 et R4-R13 ont les mêmes définitions que précédemment.

Figure 4 : Schéma de Synthèse 4 de composés selon l'invention. A,Y, G, J et les groupes R1-R2, R4-R6 et R8-R13 ont les mêmes définitions que précédemment.

- 5 Figure 5 : Schéma de Synthèse 5 de composés selon l'invention. A,Y,G, J et les groupes R1-R2, R4-R5 et R7-R13 ont les mêmes définitions que précédemment.

Matériel et méthodes :

- 10 Les composés de l'invention ont été obtenus en utilisant des méthodes de synthèse organique et de synthèse parallèle classiques.

- Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur un spectromètre AC-200-Brücker. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm avec le tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les symboles, m, s, sl, d, t, q, quint., dd, td, etc signifient respectivement
15 multiplet, singulet, singulet large, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet, doublé dédoublé, triplet dédoublé. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 841 (pastilles de KBr) ou sur un appareil Bruker vector 22 à transformée de Fourier.

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler.

- Les purifications par HPLC préparative ont été réalisées sur un appareil VWR-Knauer et
20 une colonne Uptisphere UP50DS&10US C18 (100x28 mm) à la longueur d'onde de 220 nm (débit : gradient de 15 à 50 ml/min en 4 min, puis constant à 50 ml/min ; solvant A = eau/acétonitrile/acide trifluoroacétique 95/5/0.05 et solvant B = acétonitrile / eau / acide trifluoroacétique 80/20/0.05).

- Les chromatogrammes de HPLC ont été réalisés sur un appareil Shimadzu SCL10A et une
25 colonne Uptisphère UP50DB-5m C18 (4.6 x50 mm) avec un débit de 4 ml/mn et à la longueur d'onde de 220 nm.

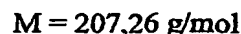
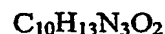
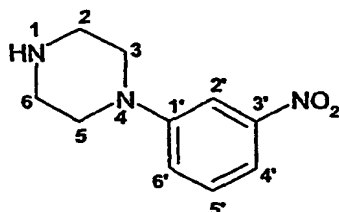
- Les analyses de HPLC/MS ont été réalisées sur un spectromètre Plateform LC Micromass avec une source d'ionisation APCI (colonne TSK gel super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, débit 2.75 ml/min, gradient : 100% de A à 100% de B en 3 min., plateau de 100% de B 1 min,
30 solvant A = eau/0.05% acide trifluoroacétique et solvant B = acétonitrile / eau / acide trifluoroacétique 80/20/0.05).

Sauf mention contraire, les produits utilisés pour la préparation des composés de formule (I) sont commerciaux et on été utilisés sans purification préliminaire. Les protocoles expérimentaux ci-dessous sont nullement limitatifs et sont donnés à titre d'illustration

Exemple 1 : 1-(3-nitrophényl)pipérazine

Dans 50 ml de DMSO sont dissous 28,4 g (0,33 mol, 5,5 éq) de pipérazine. On ajoute alors 6,4 ml (60 mmol) de 3-fluoronitrobenzène. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 60h.

- 5 Après refroidissement, on verse le milieu réactionnel sur 530 ml d'eau. Le précipité formé est filtré et le filtrat est extrait par Et₂O. Après séchage (MgSO₄) et concentration sous vide le brut est purifié par chromatographie sur colonne (éluant CH₂Cl₂/MeOH 9:1) pour donner 8,04 g du composé attendu sous forme d'une huile orange qui cristallise à température ambiante (rdt 65%).

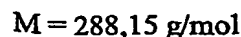
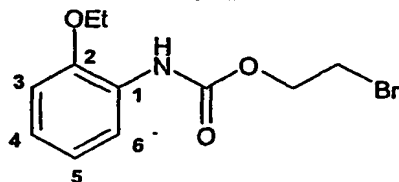


- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,70 (t, J_m = 2 Hz, 1H, CH₂₍₂₎); 7,64 (ddd, J_o = 8 Hz, J_m = 2 Hz, J_m = 0,6 Hz, 1H, CH_{4'}); 7,36 (t, J_o = 8 Hz, 1H, CH_{5'}), 7,17 (ddd, J_o = 8 Hz, J_m = 2 Hz, J_m = 0,6 Hz, 1H, CH_{6'}); 3,30 - 3,18 (m, 4H, CH₂₍₃₎, CH₂₍₅₎); 3,09 - 2,97 (m, 4H, CH₂₍₂₎, CH₂₍₆₎).

Exemple 2 : 2-bromoéthyle N-(2-éthoxyphényl)carbamate

Dans un bicol de 50 ml placé sous atmosphère d'argon on solubilise 1,5 g (7 mmol, 1,4 éq) de (Boc)₂O dans 5 ml de CH₂Cl₂ anhydre. On ajoute alors 61 mg (0,5 mol, 10% éq) de DMAP dissous dans 5 ml de CH₂Cl₂ anhydre puis 0,65 ml (5 mmol) de 2-éthoxyaniline goutte à goutte. On laisse agiter 20 mn à température ambiante avant d'ajouter 0,5 ml

- 20 (7 mmol, 1,4 éq) de 2-bromoéthanol dilué dans 5 ml de CH₂Cl₂ anhydre. On laisse évoluer 30 mn à température ambiante puis environ 15h au reflux du dichlorométhane. Le milieu est ensuite refroidi puis concentré sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant CH₂Cl₂) pour donner 1,43 g (99%) d'une huile incolore.



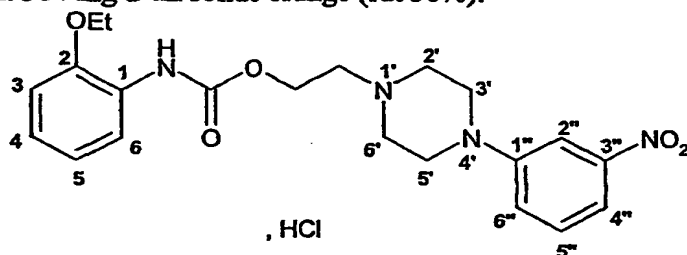
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,06 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(6)}$); 7,31 (sl, 1H, NH); 7,04 - 6,80 (m, 3H, $\text{CH}_{(3)}$, $\text{CH}_{(4)}$, $\text{CH}_{(5)}$); 4,49 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, CH_2O); 4,10 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2); 3,59 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, CH_2Br); 1,49 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 152,7 (CO); 146,9 (C_2); 127,3 (C_1); 123,0 (C_4); 120,9 (C_6); 118,3 (C_5); 110,9 (C_3); 64,4 (CH_2O); 64,2 (CH_2O); 29,1 (CH_2Br); 14,8 (CH_3).

CPG (tR, mn, 90°C, 1 mn, 10°C/mn, 150°C, 20°C/cm) : 9,91.

Exemple 3: 2-[4-(3-nitrophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate

La réaction entre 0,47 g (1,62 mmol) du composé de l'exemple 2, 282 μl (1,62 mmol, 1 éq) de DIEA et 0,42 g (1,46 mmol, 0,9 éq) du composé de l'exemple 1 et quelques cristaux de KI dans 5 ml de DMF conduit, après traitement, à une huile que l'on purifie par chromatographie sur colonne (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2) pour donner un mélange purifié à nouveau par chromatographie sur colonne (éluant CH_2Cl_2 puis $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). Le produit est une huile orange qui est conservée sous sa forme chlorhydrate. On obtient 384 mg d'un solide orangé (rdt 58%).



$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$
 $M = 450,93 \text{ g/mol}$

RMN ^1H base (CDCl_3) δ (ppm) : 8,10 (dd, $J_o = 6 \text{ Hz}$, $J_m = 3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(6)}$); 7,70 (t, $J_m = 2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(2'')}$); 7,64 (ddd, $J_o = 8,2 \text{ Hz}$, $J_m = 2 \text{ Hz}$, $J_m = 0,8 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(4'')}$); 7,36 (t, $J_o = 8,2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(5'')}$); 7,30 (sl, 1H, NH); 7,17 (ddd, $J_o = 8,2 \text{ Hz}$, $J_m = 2 \text{ Hz}$, $J_m = 0,8 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(6'')}$); 7,03 - 6,80 (m, 3H, $\text{CH}_{(3)}$, $\text{CH}_{(4)}$, $\text{CH}_{(5)}$); 4,35 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2); 4,09 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2); 3,56 - 3,26 (m, 4H, $\text{CH}_{2(3')}$, $\text{CH}_{2(5')}$); 2,77 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2N); 2,75 - 2,64 (m, 4H, $\text{CH}_{2(2')}$, $\text{CH}_{2(6')}$); 1,45 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, CH_3).

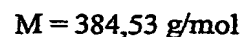
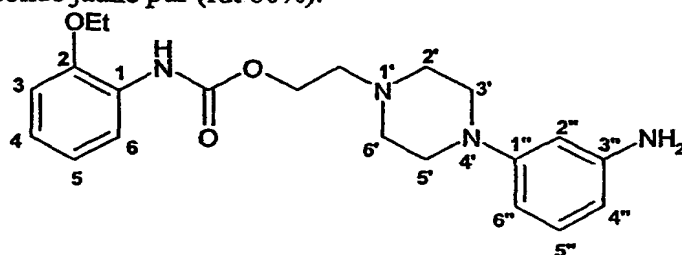
RMN ^{13}C base (CDCl_3) δ (ppm) : 153,2 (CO_2); 151,7 ($\text{C}_{1'}$); 149,2 ($\text{C}_{3''}$); 146,8 (C_2); 129,5 ($\text{C}_{5''}$); 127,5 (C_1); 122,7 (2C, C_4 , $\text{C}_{4''}$); 120,9 (C_6); 118,2 (C_5); 113,5 ($\text{C}_{6''}$); 110,8 (C_3); 109,5 ($\text{C}_{2''}$); 64,0 (CH_2O); 61,9 (CH_2O); 56,9 (CH_2N); 52,9 (2C, $\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{6'}$); 48,2 (2C, $\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}$); 14,8 (CH_3).

Analyse élémentaire :

	Calc.(3/4 H_2O)	Exp.
% C	54,30	54,31
% H	6,18	6,30
% N	12,06	11,81

Exemple 4 : 2-[4-(3-aminophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate

On dissout dans 40 ml de méthanol 1,08 g (2,60 mmol) du composé de l'exemple 3. On ajoute alors une pointe de spatule de Nickel de Raney, place sous atmosphère d'hydrogène et laisse agiter à température ambiante. On suit l'évolution de la réaction par CCM (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2). Au bout de 30 mn on observe une décoloration du milieu réactionnel. Le mélange est alors filtré sur célite et le filtrat concentré sous pression réduite. Le brut est repris dans de l'éther, extrait avec une solution aqueuse d'HCl 1M. La phase aqueuse extraite est ensuite ajustée à pH basique par ajout de K₂CO₃ puis extraite par AcOEt. Après séchage (Na₂SO₄) et évaporation de la phase organique on obtient 0,8 g d'un solide jaune pur (rdt 80%).



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,09 (dd, J_o = 6 Hz, J_m = 3 Hz, 1H, CH₍₆₎); 7,31 (sl, 1H, NH); 7,10 – 6,79 (m, 4H, CH₍₃₎, CH₍₄₎, CH₍₅₎, ArH); 6,39 – 6,17 (m, 3H, ArH); 4,35 (t, J = 6 Hz, 2H, OCH₂); 4,09 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂); 3,59 (sl, 2H, NH₂); 3,25 - 3,14 (m, 4H, CH_{2(3'')}, CH_{2(5'')}); 2,76 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂N); 2,70 - 2,60 (m, 4H, CH_{2(2'')}, CH_{2(6'')}); 1,45 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 153,4 (CO₂); 152,5 (C_{1''}); 147,3 (C_{3''}); 146,9 (C₂); 129,9 (C_{5''}); 127,7 (C₁); 122,7 (C₄); 120,9 (C₆); 118,3 (C₅); 110,9 (C₃); 107,0 (C_{4'}); 106,9 (C_{6''}); 102,9 (C_{2''}); 64,0 (CH₂O); 62,0 (CH₂O); 57,0 (CH₂N); 53,4 (2C, C_{2'}, C_{6'}); 48,8 (2C, C_{3'}, C_{5'}); 14,8 (CH₃).

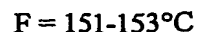
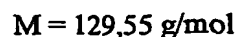
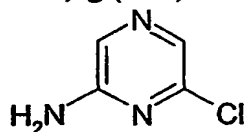
Analyse élémentaire :

	Calc.(1/4H ₂ O)	Exp.
% C	64,84	64,93
% H	7,38	7,37
% N	14,40	14,23

Exemple 5 : 2-amino-6-chloropyrazine

Dans un réacteur autoclave sont ajoutés successivement 120 ml d'eau, 20,8 ml (0,31 mol, 4,6 éq) d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28% et 10g (0,067 mol, 1 éq) de 2,6-dichloropyrazine. L'autoclave est scellé et le mélange est porté à 140°C pendant 3h puis

laissé à température ambiante pendant 60h. Le mélange est filtré, le précipité est lavé à l'eau, puis séché sous vide. 5,4g (63%) d'une fine poudre sont obtenus.



RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,88 (s, 1H, CH); 7,84 (s, 1H, CH); 4,68 (m, 2H, NH_2).

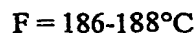
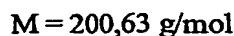
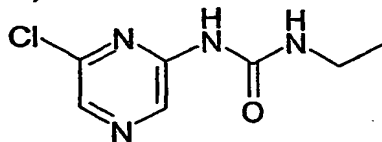
HPLC : $t = 1,07 \text{ min}$

5 MS : 130 (MH^+)

pureté HPLC : 100%

Exemple 6 : 1-(6-Chloro-pyrazin-2-yl)-3-éthyl-urée

- A 0°C , sous atmosphère d'azote, 5,5g (42,5 mmol, 1 éq) du composé de l'exemple 5 sont placés dans 40 ml de tétrahydrofurane, puis 1,79g (46,7 mmol, 1,1 éq) d'une suspension d'hydruure de sodium à 60% dans une huile minérale sont ajoutés par portions. Le mélange est agité et la température est portée à 30°C , jusqu'à l'arrêt de l'évolution d'hydrogène. Après retour à température ambiante, une solution de 5,1 ml (63,8 mmol, 1,5 éq) d'isocyanate d'éthyle dans 10 ml de tétrahydrofurane est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité 16h à température ambiante, puis évaporé sous vide. Le résidu est repris dans un mélange eau / acétate d'éthyle, trituré 1h et filtré. Le précipité est lavé à l'acétate d'éthyle. 7,9 g (93%) d'un solide brun sont obtenus.



RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,23 (s, 1H, CH); 8,14 (s, 1H, CH); 3,44 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, NCH_2); 1,26 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).

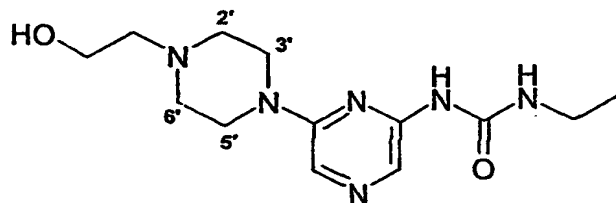
20 HPLC : $t = 1,43 \text{ min}$

MS : 201 (MH^+)

pureté HPLC : 100%

- Exemple 7 : 1-Ethyl-3-[4-(2-hydroxy-éthyl)-3,4,5,6-tétrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl-6'-yl]-urée

A une suspension de 1g (5 mmol, 1 éq) du composé de l'exemple 6 dans 25 ml de *n*-butanol, sont ajoutés 624 μ l (5 mmol, 1 éq) de N-(2-hydroxyéthyl)pipérazine et 422 mg (4 mmol, 0,8 éq) de carbonate de sodium. Le mélange est porté au reflux pendant 36h, puis filtré sur fritté. Le filtrat est concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂ 9 / MeOH 1) et sont obtenus 0,32 g (22%) d'une huile qui cristallise à l'air.



C₁₃H₂₂N₆O₂
M = 294,37 g/mol

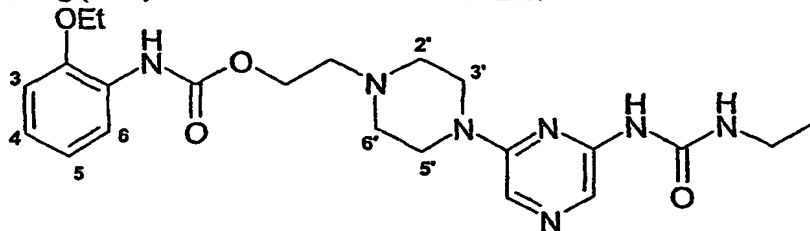
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,82 (sl, 1H, NH), 8,63 (sl, 1H, NH); 7,67 (s, 1H, CH); 7,59 (s, 1H, CH); 3,68 (t, J = 5 Hz, 2H, OCH₂); 3,45-3,65 (m, 4H, CH₂(3'), CH₂(5')); 3,40 (q, J = 7 Hz, 2H, NCH₂CH₃); 2,55-2,70 (m, 6H, CH₂CH₂N, CH₂(2'), CH₂(6')); 2,30 (m, 1H, OH); 1,21 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃).

HPLC : t = 0,95 min

MS : 295 (MH⁺)

Exemple 8 : (2-Ethoxy-phényl)-carbamic acid 2-[6'-(3-éthyl-uréido)-2,3,5,6-tétrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl]-éthyl ester

A une solution de 310 mg (1,05 mmol, 1 éq) du composé de l'exemple 7 dans 5 ml de tétrahydrofurane, sont ajoutés 318 μ l (2,1 mmol, 2 éq) d'isocyanate de 2-éthoxyphényle. Le mélange est porté au reflux pendant 17h, puis concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂ 95 / MeOH 5 + 0,5% NH₄OH) et 0,31 g (65%) d'un solide blanc sont obtenus.



C₂₂H₃₁N₇O₄
M = 457,56 g/mol
F = 173-174°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,65 (t, J = 5 Hz, 1H, NHCH₂); 8,04 (d, J = 6 Hz, 1H, CH₆); 7,65 (s, 1H, CH pyr); 7,62 (s, 1H, CH pyr); 7,32 (sl, 1H, NHCOO); 7,00-6,75 (m, 3H, CH₃, CH₄, CH₅); 4,32 (t, J = 6 Hz, 2H, COOCH₂); 4,05 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 3,40-3,55 (m, 4H, CH₂(3'), CH₂(5')); 3,38 (q, J = 6 Hz, 2H, NCH₂CH₃); 2,73 (t, J = 6 Hz,

2H, CH₂CH₂N); 2,60-2,70 (m, 4H, CH_{2(2'')}, CH_{2(6'')}); 1,41 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1,19 (t, J = 7 Hz, 3H, NCH₂CH₃).

HPLC : t = 1,40 min

MS : 458 (MH⁺)

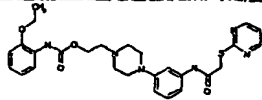
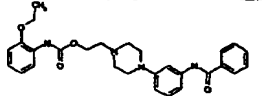
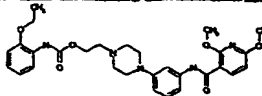
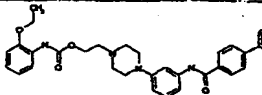
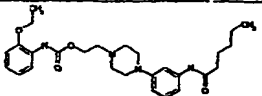
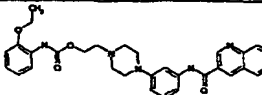
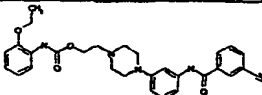
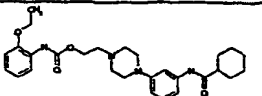
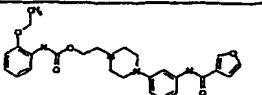
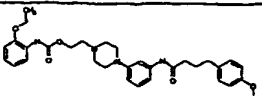
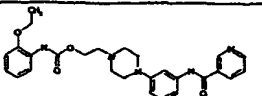
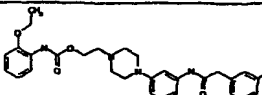
5 pureté HPLC : 100%

Exemples 9 à 46 : Amides dérivés de l'exemple 4

A une suspension de PS-carbodiimide (Argonaut, 0.96 mmol/g, 74 mg, 0.071 mmol) dans 0.33 ml d'une solution d'hydroxyazabenzotriazole (153 mM DCM {25% DMF}, 0.05 mmol), sont ajoutés 0.5 ml d'une solution du composé de l'exemple 4 (60 mM DCM {20% DMF}, 0.03 mmol) et 0.5 ml des solutions d'acides carboxyliques (66 mM DCM {20% DMF}, 0.033 mmol). Après 24 h à température ambiante, les mélanges réactionnels sont traités avec la résine PS-trisamine (Argonaut, 3.65 mmol/g, 65 mg, 0.24 mmol) durant une nuit. Les composés sont obtenus après concentration à sec des solutions filtrées.

15 Le composé de l'exemple 26 a été également purifié sur phase inverse (HPLC, gradient de CH₃CN/H₂O/TFA: 5/95/0.05 à CH₃CN/H₂O/TFA : 80/20/0.05).

Pour les acides carboxyliques N-tButyloxycarbonyl (NHBoc) protégés (Exemples 42 à 46), les composés sont obtenus après hydrolyse par une solution DCM/TFA (1:1) (1 ml) pendant 2h à température ambiante et purifiés sur résine échangeuse de cations (SCX).

n°	MOLSTRUCTURE	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
9		536.654	2.1	68	1.58	537.61	M+1
10		488.585	11.5	94.8	1.65	489.57	M+1
11		549.625	10.6	96.6	1.76	550.68	M+1
12		564.682	10.3	100	1.85	565.65	M+1
13		482.621	14.8	96.8	1.7	483.6	M+1
14		539.633	15.2	96.2	1.55	540.71	M+1
15		513.595	15.4	89.1	1.63	514.64	M+1
16		494.632	14	95.8	1.7	495.65	M+1
17		478.546	12.6	95.4	1.58	479.54	M+1
18		560.691	17.3	97.8	1.73	561.71	M+1
19		489.573	13.6	98.6	1.4	490.56	M+1
20		547.609	10.7	92.6	1.67	548.68	M+1

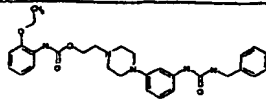
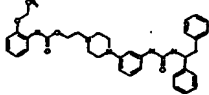
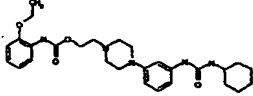
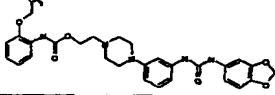
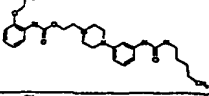
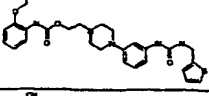
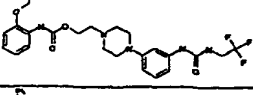
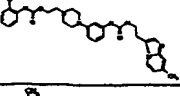
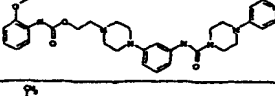
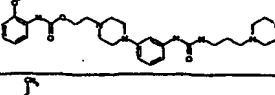
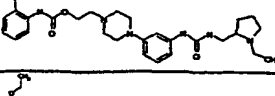
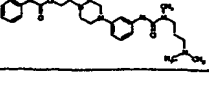
n°	MOLSTRUCTURE	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
21		507.631	15.1	96.9	1.32	508.67	M+1
22		490.561	9.9	95.7	1.52	491.56	M+1
23		494.613	13	96.8	1.62	495.55	M+1
24		532.594	5.3	93.5	1.64	533.7	M+1
25		549.693	15	97.9	1.68	550.67	M+1
26		511.663	5	93.3	1.34	512.74	M+1
27		531.653	11.8	90.5	1.5	532.75	M+1
28		531.653	8.8	95.8	1.65	532.74	M+1
29		469.582	13.8	100	1.3	470.61	M+1
30		491.589	9.1	96.5	1.64	492.58	M+1
31		509.647	17	90.4	1.32	510.7	M+1
32		509.647	17.8	93.3	1.3	510.69	M+1
33		545.68	16.9	94.1	1.37	546.72	M+1

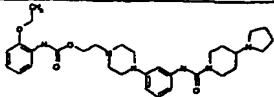
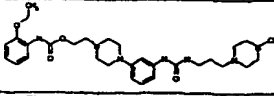
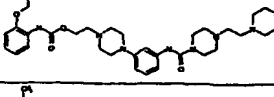
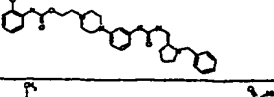
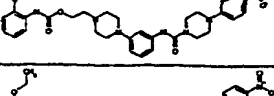
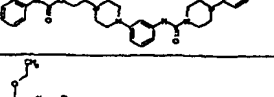
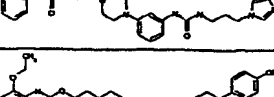
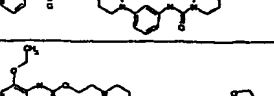
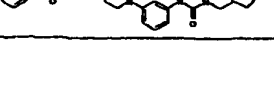
n°	MOLSTRUCTURE	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
34		541.648	14.6	95.4	1.78	542.7	M+1
35		495.62	13.6	93.1	1.32	496.62	M+1
36		543.621	10.6	88.6	1.57	544.69	M+1
37		527.622	4.5	53.1	1.65	528.72	M+1
38		569.702	19.9	88.7	1.73	570.66	M+1
39		541.648	4	80.6	1.65	542.72	M+1
40		477.562	13.9	83.8	1.58	478.53	M+1
41		555.675	18.9	92.5	1.68	556.69	M+1
42		455.556	12.1	95.3	1.29	456.53	M+1
43		441.529	6.7	86.4	1.28	442.57	M+1
44		547.652	7.7	92	1.35	548.65	M+1
45		523.674	11.1	100	1.34	525.35	M+1
46		469.582	11.1	94.9	1.3	470.59	M+1

Exemples 47 à 67 : Urées dérivées de l'exemple 4

Un mélange de l'exemple 4 (0.45g, 1.17 mmol) et de TEA (489 μ l, 3.51 mmol) dans 3 ml de DCM, est ajouté goutte à goutte à 0°C, à une solution de triphosgène (0.128 g, 0.43 mmol) dans 3.3 ml de DCM. On laisse le mélange remonter à température ambiante pendant 1h; 0.2 ml de ce mélange sont alors additionnés aux solutions d'amine (60 mM, 0.06 mmol). Après une nuit à température ambiante, les mélanges réactionnels sont traités par 0.125 g de PS-Isocyanate (Argonaut, 1.44 mmol/g, 0.12 mmol), durant une nuit avant d'être purifiés sur résine échangeuse de cations (SCX).

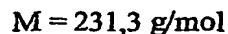
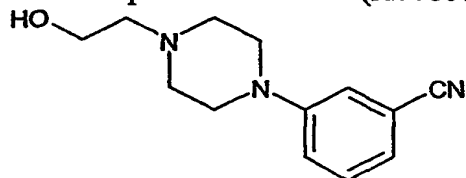
Certains composés ont été également purifiés sur Silice, éluant A (AcOEt / DCM 80:20) pour les exemples 48, 49, 51 et 53 et éluant B (AcOEt puis AcoEt/ MeOH 1:1) pour les exemples 54 à 61, ou sur phase inverse (HPLC, gradient de CH₃CN/H₂O/TFA: 5/95/0.05 à CH₃CN/H₂O/TFA : 80/20/0.05) pour les exemples 62 à 67.

n°	MOLSTRUCTURE	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
47		517.627	12.9	92.7	1.63	518.89	M+1
48		607.751	5.5	100	1.82	608.86	M+1
49		509.647	3.2	100	1.68	510.61	M+1
50		547.609	14.5	90.7	1.63	548.64	M+1
51		497.636	3.2	100	1.67	498.61	M+1
52		523.655	11.4	96	1.61	524.67	M+1
53		509.526	4.5	100	1.58	510.59	M+1
54		585.705	10.6	74.6	1.37	586.6	M+1
55		573.694	1.4	80.2	1.35	574.51	M+1
56		554.688	1	75	1.32	555.88	M+1
57		538.689	1.7	83.3	1.35	539.68	M+1
58		526.678	1.6	89.5	1.33	527.81	M+1

n°	MOLSTRUCTURE	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	lon
59		564.727	2.3	68	1.34	565.67	M+1
60		567.731	2.4	80	1.26	569.06	M+1
61		609.767	2.6	84.9	1.28	610.75	M+1
62		600.76	3	97	1.48	602.11	M+1
63		651.785	5.8	69	1.51	652.48	M+1
64		617.703	8.1	94	1.7	618.68	M+1
65		535.645	6.9	96	1.32	536.65	M+1
66		588.705	8.5	95	1.39	589.66	M+1
67		511.619	4.1	95	1.5	512.48	M+1

Exemple 68 : 3-[4-(2-Hydroxyéthyl)-pipérazin-1-yl]-benzonitrile

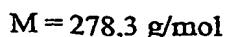
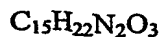
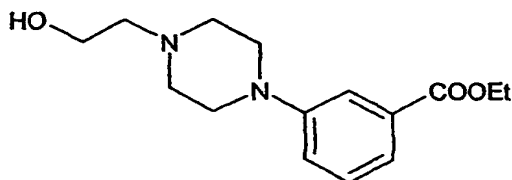
Dans 140 ml de DMSO sont dissous 104 g (0,80 mol, 5,5 éq) de 2-(pipérazin-1-yl)éthanol. On ajoute alors 15,8 ml (0,146 mol) de 3-fluorobenzonitrile. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 90h. Après refroidissement, on verse le milieu réactionnel dans 1,5 L d'eau, qui est extrait avec 3x200 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont réextraites avec 2x100 ml d'une solution aqueuse d'HCl 2N. Les phases aqueuses acides sont rassemblées, alcalinisées avec 100 ml d'une solution de soude 4N, puis par ajout de carbonate de potassium solide jusqu'à atteindre la saturation. Le mélange est extrait avec 3x300 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous vide : 18,6 g du composé attendu sont obtenus sous forme d'une huile jaune qui cristallise à température ambiante (rdt : 55%).



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 2,50-2,80 (m, 6H, CH₂CH₂O, CH₂N piperazine); 3,10-3,30 (m, 4H, CH₂N piperazine); 3,67 (t, J=5 Hz, 2H, CH₂O); 7,05-7,15 (m, 3H, Ar-H); 7,25-7,30 (m, 1H, Ar-H).

Exemple 69 : 3-[4-(2-Hydroxy-éthyl)-pipérazin-1-yl]-benzoate d'éthyle

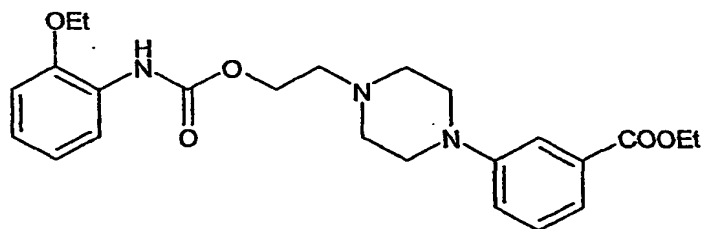
A une solution de 18,6 g (80 mmol) du composé de l'exemple 68 dans 185 ml d'éthanol à 95°, refroidie à 0°C, sont ajoutés très lentement 78,9 ml (1,45 mol) d'acide sulfurique. Le mélange est porté au reflux pendant 6h, puis laissé 14h à t.a., et enfin chauffé au reflux 6h supplémentaires. A 0°C, le mélange est versé lentement dans une solution de 154 g de Na₂CO₃ dans 300 ml d'eau. Des pastilles de soude sont finalement ajoutées pour obtenir un pH = 12. L'éthanol est évaporé sous vide à t.a., puis le milieu est extrait avec 3x200 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous vide : 15,8 g du composé attendu sont obtenus sous forme d'une huile orange (rdt : 71%).



RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,39 (t, $J=7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$); 2,55-2,75 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, CH_2N piperazine); 3,15-3,30 (m, 4H, CH_2N piperazine); 3,67 (t, $J=5$ Hz, 2H, CH_2O); 4,37 (q, $J=7$ Hz, 2H, CH_2CO); 7,05-7,15 (m, 3H, Ar-H); 7,25-7,30 (m, 1H, Ar-H).

5 **Exemple 70 : 3-{4-[2-(2-Ethoxy-phénylcarbamoyloxy)-éthyl]-pipérazin-1-yl}-benzoate d'éthyle**

A une solution de 15,7 g (56,5 mmol) du composé de l'exemple 69 dans 150 ml d'acétonitrile sec, sont ajoutés 9,23 ml (62,3 mmol) de 2-éthoxyphénylisocyanate. Le
 10 mélange est porté au reflux pendant 14h, puis 0,9 ml (6,1 mmol) de 2-éthoxyphénylisocyanate sont rajoutés et le milieu réactionnel est chauffé au reflux 6h supplémentaires. Après évaporation sous vide, le résidu est repris dans 500 ml d'éther éthylique, et l'insoluble est filtré. Le filtrat est concentré sous vide et le résidu est chromatographié sur silice (Cyclohexane 80 / AcOEt 20 + 3% TEA) pour conduire à 20,5
 15 g du composé attendu sous forme d'une huile incolore (rdt : 82%).



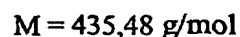
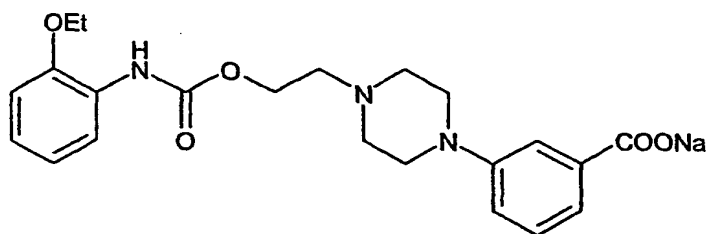
$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$
 $M = 441,5 \text{ g/mol}$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,39 (t, $J=7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,45 (t, $J=7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$); 2,70-2,85 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, CH_2N piperazine); 3,20-3,35 (m, 4H, CH_2N piperazine); 4,09 (q, $J=7$ Hz, 2H, PhOCH_2); 4,30-4,45 (m, 4H, CH_2OCON et PhCOOCH_2); 6,80-7,15 (m, 4H, Ar-H); 7,25-7,60 (m, 4H, Ar-H + NH); 8,05-8,15 (m, 1H, Ar-H).

HPLC/MS: $t_R=1,84$ min / 442 ($M+H$).

25 **Exemple 71 : 3-{4-[2-(2-Ethoxy-phénylcarbamoyloxy)-éthyl]-pipérazin-1-yl}-benzoate de sodium**

A une solution de 5,0 g (11,3 mmol) du composé de l'exemple 70 dans 30 ml d'éthanol, sont ajoutés 11,3 ml (11,3 mmol) de solution de soude 1N. Le mélange est chauffé à 40°C, sous agitation, pendant 60h. Après évaporation sous vide, et séchage, 4,5 g du composé attendu sont obtenus sous forme d'une solide blanc (rdt : 92%).



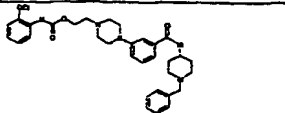
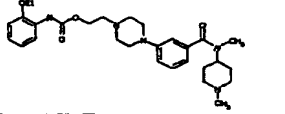
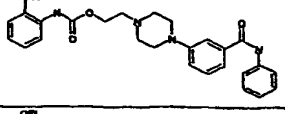
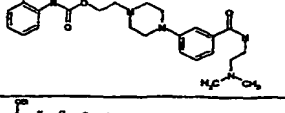
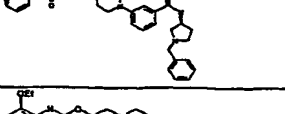
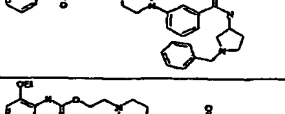
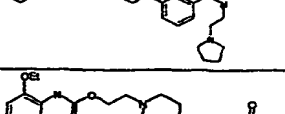
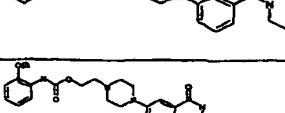
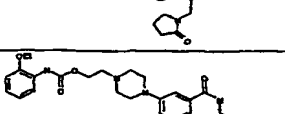
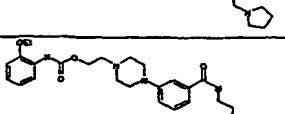
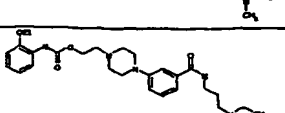
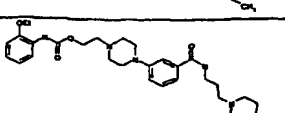

RMN 1H (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1,35 (t, $J=7$ Hz, 3H, $-CH_3$); 2,50-2,70 (m, 6H, CH_2CH_2O , CH_2N piperazine); 3,05-3,15 (m, 4H, CH_2N piperazine); 4,05 (q, $J=7$ Hz, 2H, $PhOCH_2$); 4,22 (t, $J=6$ Hz, 2H, CH_2OCON); 6,80-7,20 (m, 5H, Ar-H); 7,32 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar-H); 7,49 (s, 1H, Ar-H); 7,66 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar-H); 8,33 (s, 1H, NH).

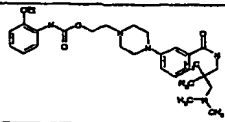
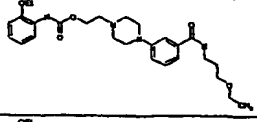
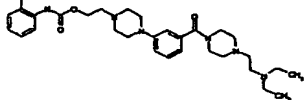
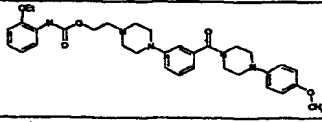
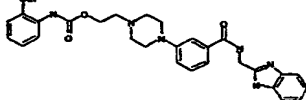
5 HPLC/MS: $t_R=1,74$ min / 414 (M+H de l'acide correspondant).

Exemples 72 à 102 : Amides dérivés de l'exemple 71

- A une suspension de PS-carbodiimide (Argonaut, 0.81 mmol/g, 74 mg, 0.060 mmol) dans 0.33 ml d'une solution d'hydroxyazabenzotriazole (153 mM DCM {25% DMF}, 0.05 mmol), sont ajoutés 0.5 ml d'une solution du composé de l'exemple 71 (66 mM DCM {50% DMF}, 0.033 mmol) et 0.5 ml des solutions d'amines (60 mM DCM {20% DMF}, 0.030 mmol). Après 16 h à température ambiante, les mélanges réactionnels sont traités avec la résine PS-trisamine (Argonaut, 3.65 mmol/g, 65 mg, 0.24 mmol) durant une nuit.
- 15 Après filtration et rinçage avec 2x0.5ml, concentration sous vide et reprise dans 0.5 ml de DCM, les mélanges réactionnels sont traités la résine PS-isocyanate (Argonaut, 1.44 mmol/g, 63 mg, 0.090 mmol) durant une nuit. Les composés sont obtenus après concentration à sec des solutions filtrées.
- 20 Pour l'exemple 72, la N-tButyloxycarbonyl-éthylènediamine a été l'amine utilisée, le composé obtenu subissant ensuite une hydrolyse par une solution DCM/TFA (1:1) (1 ml) pendant 2h à température ambiante. Il a été purifié sur résine échangeuse de cations (SCX). Les composés des exemples 101 et 102 ont eux aussi été purifiés sur résine échangeuse de cations (SCX).

n°	STRUCTURE	PM	Qté (mg)	Pureté (%)	Tps rét. (min)	m	Ion
72		455.56	5.6	100	1.15	456.45	M+ 1
73		508.67	8.6	100	1.68	509.52	M+ 1
74		558.69	11.4	90.73	1.21	559.61	M+ 1
75		570.70	8.2	81.2	1.22	571.58	M+ 1
76		570.70	10.2	81.36	1.22	571.57	M+ 1
77		563.75	13	81.04	1.23	564.64	M+ 1
78		523.68	11.4	83.6	1.23	524.51	M+ 1
79		511.67	12.4	95.58	1.18	512.54	M+ 1
80		552.72	16.2	90	1.13	553.66	M+ 1
81		549.72	16.2	95.73	1.17	550.61	M+ 1
82		497.64	12.2	96.13	1.19	498.55	M+ 1
83		523.68	15.2	100	1.19	524.54	M+ 1
84		494.64	12	87.47	1.58	495.57	M+ 1

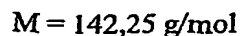
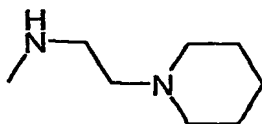
n°	STRUCTURE	PM	Qté (mg)	Pureté (%)	Tps rét. (min)	m	Ion
85		585.75	13.1	88.35	1.25	586.59	M+ 1
86		523.68	10	76.14	1.19	524.54	M+ 1
87		488.59	10.5	84.98	1.53	489.52	M+ 1
88		483.62	13.5	85.35	1.20	484.58	M+ 1
89		571.73	16.2	97.19	1.26	572.61	M+ 1
90		571.73	14.8	94.15	1.3	572.61	M+ 1
91		509.65	14.7	84.8	1.17	510.53	M+ 1
92		505.62	13.7	90.44	1.46	506.51	M+ 1
93		537.66	10.8	92.28	1.36	538.56	M+ 1
94		523.68	14.7	85.75	1.16	524.53	M+ 1
95		497.64	11.4	99	1.21	498.60	M+ 1
96		525.70	14.4	100	1.19	526.56	M+ 1
97		551.74	12.2	92.64	1.23	552.67	M+ 1

n°	STRUCTURE	PM	Qté (mg)	Pureté (%)	Tps rét. (min)	m	Ion
98		525.70	14.5	95.56	1.21	526.57	M+ 1
99		498.63	12.4	95.93	1.41	499.54	M+ 1
100		580.78	16.5	84.15	1.13	581.66	M+ 1
101		587.73	6.3	84.76	1.58	588.56	M+ 1
102		542.64	4.8	79.19	1.30	543.52	M+ 1

Exemple 103 : Methyl-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amine

- 5 A 0°C, sous azote, à une solution de 2g (15,6 mmol) de 2-piperidin-1-yl-ethylamine dans 20 ml de THF fraîchement distillé, sont ajoutés 2,60 ml (18,7 mmol) de triéthylamine puis goutte à goutte 1,79 ml (18,7 mmol) de chloroformiate d'éthyle. Le mélange est agité 16h à température ambiante. Après évaporation à sec, le résidu est repris dans un mélange acétate d'éthyle / solution de Na₂CO₃ saturée. La phase aqueuse est extraite encore deux fois à
- 10 l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous vide. 3,1g d'une huile incolore sont obtenus.

- Le brut est repris dans 70 ml de THF fraîchement distillé. A cette solution refroidie à 0°C, sous azote, est ajoutée goutte à goutte une suspension de 1,17g (30,8 mmol) d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium. Le mélange est porté au reflux pendant 16h, puis la
- 15 réaction est stoppée par l'ajout successif de 1,17 ml d'eau, 1,17 ml de soude 4N, puis 1,17 ml d'eau. Après filtration et lavage du précipité à l'éther, le filtrat est évaporé à sec et le résidu est distillé sous vide (80°C, 5 mbar). 1,15g (52%) sont obtenus sous forme d'une huile incolore.



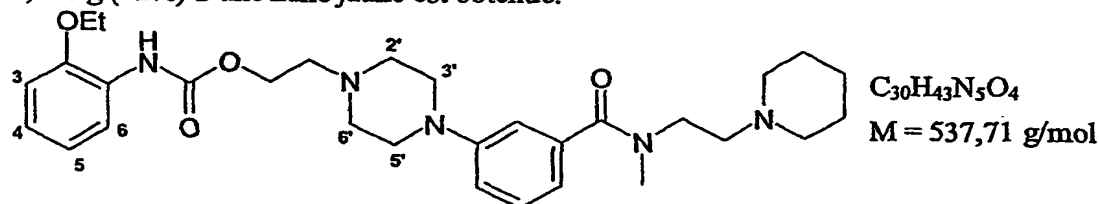
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,35-1,50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 1,50-1,75 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 2,30-2,55 (m, 9H, 3 CH_2N et NCH_3); 2.67 (t, $J=6$ Hz, 2H, CH_2N).

Exemples 104 à 106 : Amides dérivés de l'exemple 71

- 5 A une solution de 400mg (0,92 mmol) de composé de l'exemple 71 dans 8 ml de dichlorométhane, sont ajoutés successivement 0,128 ml (0,92 mmol) de triéthylamine, 0,92 mmol d'amine, 124 mg (0,92 mmol) d'hydroxybenzotriazole, et 176 mg (0,92 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24h, puis dilué avec 10 ml d'une solution de Na_2CO_3 saturée. La phase aqueuse est extraite encore deux fois au dichlorométhane, puis les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : AcOEt + 3% triéthylamine).

Exemple 104 : 2-(4-{3-[(2-piperidin-1-yl-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate

0,210 g (42%) d'une huile jaune est obtenue.



- 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,40-1,70 (m, 9H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ et CH_3); 2,20-2,35 (m, 2H, CH_2N); 2,40-2,70 (m, 4H, 2x CH_2N); 2,70-2,85 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, CH_2N piperazine); 2,97 (s, 1,5H, NCH_3); 3,08 (s, 1,5H, NCH_3); 3,20-3,30 (m, 4H, CH_2N piperazine); 3,30-3,40 (m, 1H, CH_2NCH_3); 3,60-3,70 (m, 1H, CH_2NCH_3); 4,09 (q, $J=7$ Hz, 2H, PhOCH_2); 4,35 (t, $J=6$ Hz, 2H, CH_2OCON); 6,80-7,0 (m, 6H, Ar-H); 7,25-7,35 (m, 2H, Ar-H et NH); 8,05-8,15 (m, 1H, Ar-H).

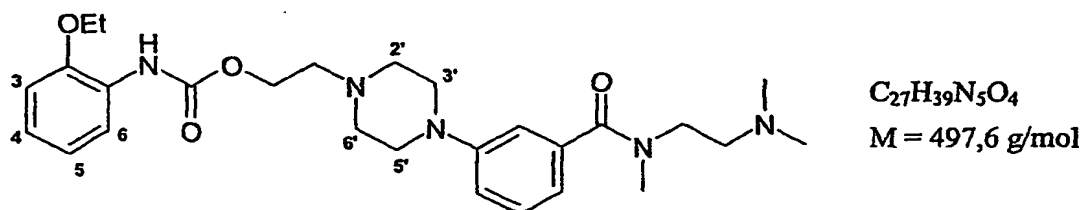
HPLC : $t = 8.31 \text{ min}$

MS : 538 (MH^+)

- 25 pureté HPLC : 98%

Exemple 105 : 2-(4-{3-[(2-diméthylamino-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate

0,150 g (32%) d'une huile incolore est obtenue.



RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,45 (t, $J=7$ Hz, 3H, $-CH_3$); 2,09 (s, 3H, NCH_3); 2,31 (s, 3H, NCH_3); 2,35-2,40 (m, 1H, CH_2N); 2,45-2,50 (m, 1H, CH_2N); 2,70-2,85 (m, 6H, CH_2CH_2O , CH_2N piperazine); 2,98 (s, 1,5H, $CONCH_3$); 3,08 (s, 1,5H, $CONCH_3$); 3,20-3,30 (m, 4H, CH_2N piperazine); 3,30-3,35 (m, 1H, CH_2NCH_3); 3,60-3,70 (m, 1H, CH_2NCH_3); 4,10 (q, $J=7$ Hz, 2H, $PhOCH_2$); 4,35 (t, $J=6$ Hz, 2H, CH_2OCON); 6,80-7,0 (m, 6H, Ar-H); 7,25-7,35 (m, 2H, Ar-H et NH); 8,05-8,15 (m, 1H, Ar-H).

HPLC : $t = 8,19 \text{ min}$

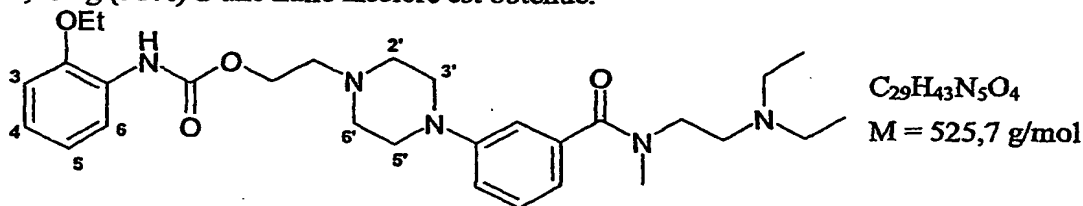
MS : 498 (MH^+)

pureté HPLC : 98%

10

Exemple 106 : 2-(4-{3-[(2-diethylamino-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate

0,180 g (38%) d'une huile incolore est obtenue.



RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 0,89 (t, $J=7$ Hz, 3H, NCH_2CH_3); 1,09 (t, $J=7$ Hz, 3H, NCH_2CH_3); 1,45 (t, $J=7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2,36 (q, $J=7$ Hz, 2H, NCH_2); 2,50-2,85 (m, 10H, 2x NCH_2 , CH_2CH_2O , CH_2N piperazine); 3,00 (s, 1,5H, $CONCH_3$); 3,09 (s, 1,5H, $CONCH_3$); 3,20-3,30 (m, 4H, CH_2N piperazine); 3,35-3,40 (m, 1H, CH_2NCH_3); 3,55-3,65 (m, 1H, CH_2NCH_3); 4,09 (q, $J=7$ Hz, 2H, $PhOCH_2$); 4,35 (t, $J=6$ Hz, 2H, CH_2OCON); 6,80-7,0 (m, 6H, Ar-H); 7,25-7,35 (m, 2H, Ar-H et NH); 8,05-8,15 (m, 1H, Ar-H).

HPLC : $t = 9,00 \text{ min}$

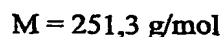
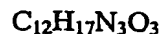
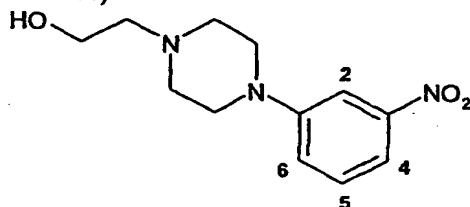
MS : 526 (MH^+)

pureté HPLC : 99%

20

Exemple 107 : 2-[4-(3-nitrophényl)-pipérazin-1-yl]-éthanol

Dans 100 ml de DMSO sont dissous 153 ml (1,170 mol, 5,5 éq) de 2-(pipérazin-1-yl)éthanol. On ajoute alors une solution de 22,6 ml (0,214 mol) de 3-fluoro-nitrobenzène dans 105 ml de DMSO. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 30h. Après retour à température ambiante, on verse le milieu réactionnel dans 2 L d'eau, et le précipité est
 5 filtré. Après séchage sous vide, 41,8 g du composé attendu sont obtenus sous forme d'un solide jaune (rdt : 78%).

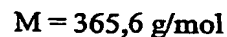
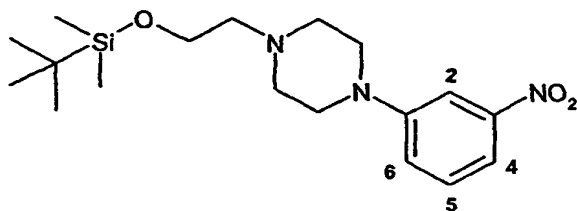


PF: 102-104°C.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 2,60-2,80 (m, 6H, CH_2CH_2O , CH_2N piperazine); 3,25-3,35 (m, 4H, CH_2N piperazine); 3,69 (t, $J=5$ Hz, 2H, CH_2O); 7,17 (d, $J=8$ Hz, 1H, H6); 7,38 (t, $J=8$ Hz, 1H, H5); 7,67 (d, $J=8$ Hz, 1H, H4); 7,72 (s, 1H, H2).
 10 HPLC/MS: $t_R=0,90$ min / 252 (M+H).

Exemple 108 : 1-[2-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-éthyl]-4-(3-nitro-phényl)-pipérazine

15 A une suspension de 4,25g (16,9 mmol) de composé de l'exemple 107 dans 150 ml d'acétonitrile, sont ajoutés successivement, 7,05 ml (50,7 mmol, 3 éq) de triéthylamine et 7,64g (50,7 mmol, 3éq) de *tert*-butyl-chloro-diméthylsilane. Le mélange est agité à température ambiante pendant 16h, puis porté au reflux pendant 2h. Après évaporation sous vide, le résidu est repris dans un mélange dichlorométhane / solution aqueuse saturée
 20 de carbonate de sodium. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice (Cyclohexane 80 / AcOEt 20) pour conduire à 5,03 g du composé attendu sous forme d'une huile jaune (rdt : 81%).



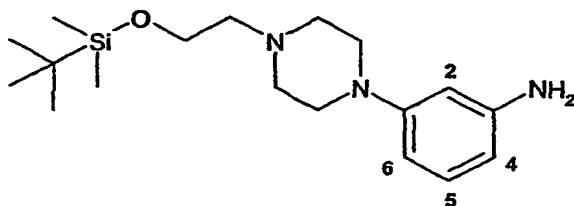
RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 0,08 (s, 6H, 2x $SiCH_3$) ; 0,91 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 2,60 (t, $J=6$ Hz, 2H, CH_2CH_2O); 2,65-2,75 (m, 4H, CH_2N piperazine); 3,20-3,30 (m, 4H, CH_2N
 25

piperazine); 3,80 (t, J=6 Hz, 2H, CH₂O); 7,14 (d, J=8 Hz, 1H, H6); 7,33 (t, J=8 Hz, 1H, H5); 7,66 (d, J=8 Hz, 1H, H4); 7,71 (s, 1H, H2).

HPLC/MS: t_R=2,10 min / 366 (M+H).

Exemple 109 : 1-[2-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-éthyl]-4-(3-aminophényl)-pipérazine

5,03g (13,8 mmol) de composé de l'exemple 108 dissous dans 100 ml de méthanol, sont soumis sous agitation vigoureuse pendant 2h, à une atmosphère d'hydrogène (P=1 atm.), en présence de 500 mg de charbon palladié (10%). Après filtration du catalyseur, le résidu est concentré sous vide : 4,37 g du composé attendu sous forme d'une huile incolore (rdt : 94%).



C₁₈H₃₃N₃OSi
M = 335,6 g/mol

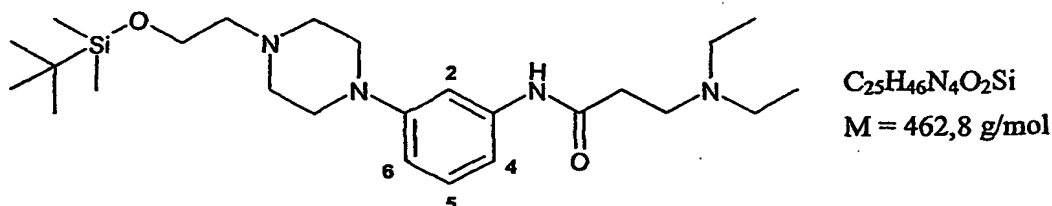
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,07 (s, 6H, 2x SiCH₃) ; 0,90 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,55 (t, J=6 Hz, 2H, CH₂CH₂O); 2,60-2,70 (m, 4H, CH₂N piperazine); 3,10-3,20 (m, 4H, CH₂N piperazine); 3,60 (s large, 2H, NH₂); 3,79 (t, J=6 Hz, 2H, CH₂O); 6,22 (d, J=8 Hz, 1H, H6); 6,25 (s, 1H, H2); 6,36 (d, J=8 Hz, 1H, H4) ; 7,04 (t, J=8 Hz, 1H, H5).

HPLC/MS: t_R=1,83 min / 336 (M+H).

Exemple 110 : N-(3-{4-[2-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-éthyl]-pipérazin-1-yl}-phényl)-3-diéthylamino-propionamide

A une solution de 4,37g (13,0 mmol) de composé de l'exemple 109 dans 130 ml de dichlorométhane, sont ajoutés successivement 7,59 ml (54,6 mmol, 4,2 éq) de triéthylamine, 2,36g (13,0 mmol, 1 éq) de chlorhydrate d'acide 3-(N-diéthyl)aminopropionique, 1,93g (14,3 mmol, 1,1 éq) de 1-hydroxybenzotriazole et 4,59g (14,3 mmol, 1,1 éq) de tétrafluoroborate de O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium (TBTU). Le mélange est agité à température ambiante pendant 72h, puis est dilué avec 100 ml de solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. La phase organique est encore extraite deux fois avec une solution saturée de Na₂CO₃, puis elle est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice (Dichlorométhane 96 / MeOH 4 + 0,4% NH₄OH puis Dichlorométhane 90 / MeOH 10 +

1% NH₄OH) pour conduire à 2,87 g du composé attendu sous forme d'une huile incolore (rdt : 47%).



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,07 (s, 6H, 2x SiCH₃) ; 0,90 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1,12 (t, J=7 Hz, 6H, 2x CH₃CH₂) ; 2, 40-2,70 (m, 14H, CH₂CH₂O + COCH₂CH₂N + + 2xCH₃CH₂ + 2xCH₂N piperazine) ; 3,15-3,25 (m, 4H, 2xCH₂N piperazine) ; 3,80 (t, J=6 Hz, 2H, CH₂O) ; 6,63 (d, J=8 Hz, 1H, H₆) ; 6,79 (d, J=8 Hz, 1H, H₄) ; 7,15 (t, J=8 Hz, 1H, H₅) ; 7,42 (s, 1H, H₂).

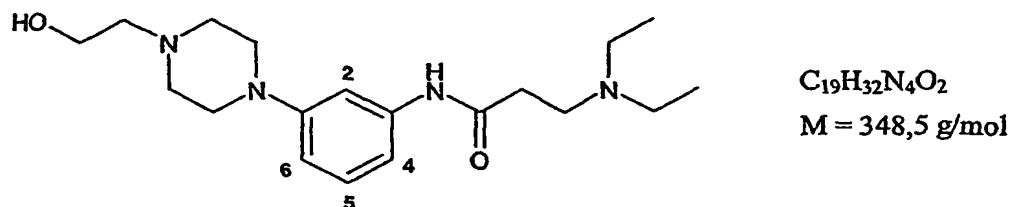
HPLC/MS: t_R=1,85 min / 463 (M+H).

10

Exemple 111 : 3-Diéthylamino-N-{3-[4-(2-hydroxy-éthyl)-pipérazin-1-yl]-phényl}-propionamide

A une solution de 1,15g (2,5 mmol) de composé de l'exemple 110 dans 10 ml de tétrahydrofurane, sont ajoutés 1,56 g (5,0 mmol, 2 éq) de fluorure de tetrabutylammonium.

15 Le mélange est agité à température ambiante pendant 12h, puis évaporé sous vide. Le résidu est repris dans 20 ml de dichlorométhane et 20 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite à nouveau deux fois avec 20 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice (Dichlorométhane 95 / MeOH 5 + 0,5% NH₄OH) pour
20 conduire à 660 mg du composé attendu sous forme d'une huile incolore (rdt : 76%).



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,13 (t, J=7 Hz, 6H, 2x CH₃CH₂) ; 2, 45-2,80 (m, 14H, CH₂CH₂O + COCH₂CH₂N + + 2xCH₃CH₂ + 2xCH₂N piperazine) ; 3,20-3,30 (m, 4H, 2xCH₂N piperazine) ; 3,66 (t, J=5 Hz, 2H, CH₂O) ; 6,61 (d, J=8 Hz, 1H, H₆) ; 6,79 (d, J=8 Hz, 1H, H₄) ; 7,17 (t, J=8 Hz, 1H, H₅) ; 7,45 (s, 1H, H₂) ; 11,19 (s large, 1H).

25

HPLC/MS: $t_R=0,29$ min / 349 (M+H).

Exemples 112 à 119 : Phénylcarbammates dérivés de l'exemple 111

- 5 A 0,5 ml de solution de phénylisocyanate substitué (0,3 M CH_3CN , 0,15 mmol), sont ajoutés 0,8 ml d'une solution de composé de l'exemple 111 (0,188 M CH_3CN , 0,15 mmol). Les milieux réactionnels sont soumis à une agitation orbitale, et maintenus à 72°C (température extérieure) pendant 20h. Après retour à température ambiante, 0,25 ml de solution de phénylisocyanate substitué (0,3 M CH_3CN , 0,075 mmol) sont ajoutés, puis les milieux réactionnels sont agités dans les mêmes conditions à 72°C, pendant 20h. Après évaporation sous vide, les résidus sont repris dans 2 ml de DMSO et purifiés par HPLC préparative (Gradient : 10%B ->100%B en 15 min). Après évaporation sous vide, les produits attendus sont repris dans un mélange AcOEt (2 ml) / solution de Na_2CO_3 saturée (2 ml). Les composés attendus sont obtenus après évaporation à sec des phases organiques. Les composés sont analysés par HPLC/MS.
- 10
- 15

n°	STRUCTURE	PM	Tps rét. (min)	m	Ion
112		527,67	1,57	528,23	M+1
113		562,11	1,49	562,20	M
114		532,09	1,62	532,16	M
115		527,67	1,43	528,23	M+1
116		542,64	1,60	543,21	M+1
117		559,71	1,58	560,26	M+1
118		551,61	1,62	552,20	M+1
119		511,67	1,49	512,24	M+1

Résultats biologiques :

5

Les composés de l'invention ont été évalués par la mesure de leur constante d'affinité K_i réalisées par déplacement d'un radio-ligand [3H] -GR113808 sur des cellules gliales de rat exprimant de manière stable, l'isoforme humaine h5-HT_{4c}.

10

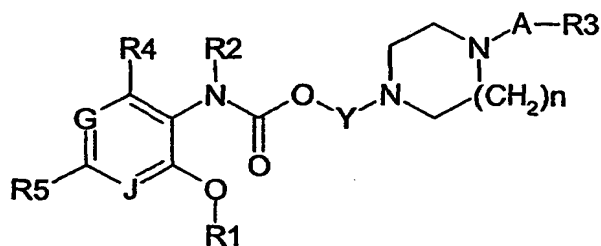
Les cellules gliales à confluence sont lavées 2 fois au PBS et centrifugées 5 min à 300g. Le culot est utilisé immédiatement et les cellules sont suspendues dans 10 volumes d'HEPES (50 mM, pH 7.4, 4°C) puis homogénéisées avec un téflon et centrifugées 20min à 40000g. Le culot est suspendu à nouveau dans 15 volumes d'HEPES. Les expériences de déplacement sont effectuées dans 500µl de tampon (HEPES 50mM) contenant 20µl de radio-ligand [3H] -GR113808 à une concentration de 0.2 nM par l'isoforme h5-HT_{4c} ou à

- une concentration égale à la moitié du K_d du radio-ligand pour les autres isoformes exprimées dans les cellules COS, 20 μ l de ligand compétiteur à 7 concentrations variables et 50 μ l de préparation membranaires (100-200 μ g de protéines déterminé par dosage selon la méthode de Bradford). La liaison est effectuée à 25°C pendant 30 min et la réaction est
- 5 arrêtée par filtration rapide sous vide (Brandel Harvester) sur filtres Whatman GF/B préincubés dans une solution de PEI 0.1% afin de réduire la liaison non spécifique.
- La radioactivité liée aux membranes est retenue par le filtre qui est découpé puis lavé avec un tampon froid (50mM Tris-HCl, pH 7.4) et incubé une nuit dans 4 ml de liquide à
- 10 scintillation .La radioactivité est mesurée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide (Beckmman LS 6500C). Les données de liaison sont obtenues par régression linéaire assistée par ordinateur (Graph Prism Program, Graph Pad Software. Inc ; San Diego, CA)
- Les résultats du tableau suivant sont donnés à titre d'exemple :

Exemple n°	Ki (nM)
<u>21</u>	0,13
<u>42</u>	0,17
<u>44</u>	0,18
<u>57</u>	0,09
<u>59</u>	0,24
<u>60</u>	0,20
<u>78</u>	0,16
<u>105</u>	0,75

REVENDICATIONS

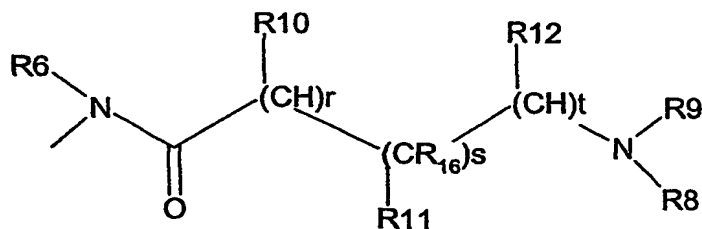
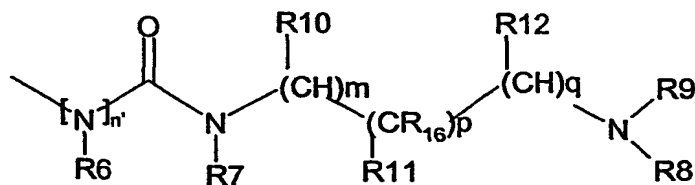
1. Composé de formule générale (I) :



Formule (I)

dans laquelle :

- R_1 représente un groupement alkyle inférieur, aryle, halogénoalkyle ou arylalkyle inférieur,
- R_2 représente l'atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur,
- A représente un groupement aryle ou hétérocycle, ce groupement étant éventuellement substitué par un autre substituant que R_3 ,
- R_3 représente un groupe choisi parmi les groupes ci dessous :

, NR_6COR_{13} , et $-(NR_6)_n-CONR_7R_{13}$,

- les groupes R_7 - R_{12} , identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un radical aryle, un radical hétéroaryle, un radical hétérocycle, un radical arylalkyle, un radical hétéroarylalkyle, un radical hétérocycloalkyle, un radical alkyle inférieur, un radical cycloalkyle, un groupe alkoxyalkyle, un groupe alkylaminoalkyle, un groupe alkyl-COOR₁₇,
- les groupes R_7 - R_{12} , pris deux à deux peuvent en outre former ensemble, avec la chaîne linéaire qui les supporte, au moins un cycle saturé ou non, tels que notamment cycloalkyle, cycloalkylène, hétérocycle, ,
- les groupes R_{10} - R_{12} peuvent également représenter un groupe COOR₁₇,
- R_{13} représente un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle, un groupe aryle, un hétérocycle, un groupe arylalkyle, un groupe hétéroarylalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe cycloalkylcarboxy, un groupe alkyl-COOR₁₇, un groupe alkoxyalkyle, un groupe imidazopyridinylalkyle, un groupe trifluoroalkyl ou un groupe hétéroarylthioalkyle, étant entendu que R_{13} ne peut pas représenter le radical méthyle ou le radical éthyle, dans les cas où A représente un phényl, R_2 représente l'atome d'hydrogène, G et J représentent le groupe CH, R_3 représente NR₆COR₁₃ ou -(NR₆)_n-CONR₇R₁₃ avec R_6 et/ou R_7 représentant l'atome d'hydrogène,
- n est 1 ou 2 ; n' est 0 ou 1, m, p, q, r, s et t sont des entiers compris inclusivement entre 0 et 2, r, s et t n'étant pas simultanément 0,
- Y représente une chaîne alkylène, linéaire ou ramifiée, de 2 à 5 atomes de carbone,
- J représente un groupement C-R₁₄ ou l'atome d'azote
- G représente un groupement C-R₁₅ ou l'atome d'azote
- R_6 , R_{16} et R_{17} , identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,
- R_4 , R_5 , R_{14} et R_{15} pris individuellement représentent l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfoxide, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy, alkylcarboxy, alkylamino ou dialkylamino,
- ou, lorsque G ou J ne sont pas l'atome d'azote, les groupements OR₁ et R₁₄ et/ou les groupements R₁₄ et R₅ et/ou les groupements R₁₅ et R₅ et/ou les groupements R₁₅ et R₄ peuvent former, pris ensemble avec le noyau aromatique auquel ils sont attachés, un cycle saturé ou non,

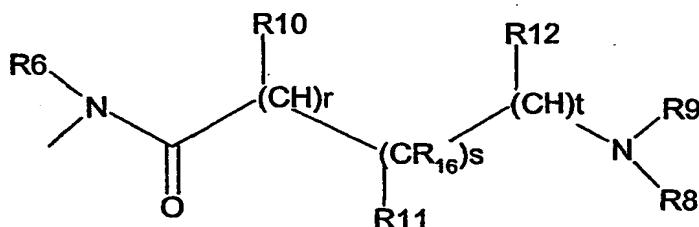
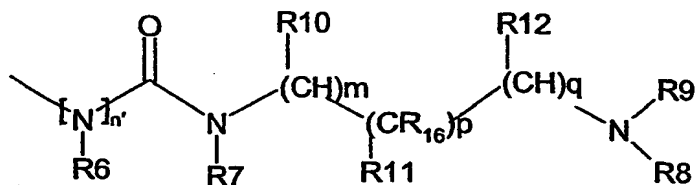
lesdits groupes alkyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétérocycle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, alkylaminoalkyle, alkoxy, alkoxyalkyle, alkylthio et alkylcarboxy, ainsi que ledit cycle, pouvant être substitués ou non,

5 ainsi que ses sels, isomères optiques et géométriques ou leurs mélanges.

2. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle R1 représente un radical alkyle inférieure et de préférence un groupement méthyle ou éthyle.

10 3. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle :

- A représente un phényl, une pyrimidine, une pyridazine ou une pyrazine et/ou
- $n = 1$ et/ou
- $n' = 1$ et/ou
- Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence linéaire, et/ou
- 15 - R_2 est un atome d'hydrogène, et/ou
- R_3 représente un radical choisi parmi :

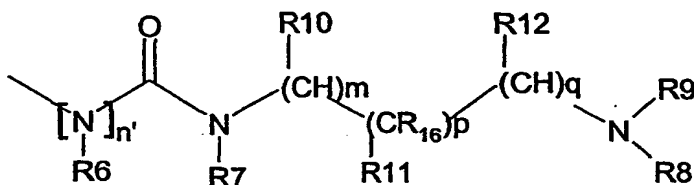


- R_4 est un atome d'hydrogène, et/ou
- 20 - R_6 est un atome d'hydrogène, et/ou
- G est un groupe CH, et/ou
- J est un groupe CH.

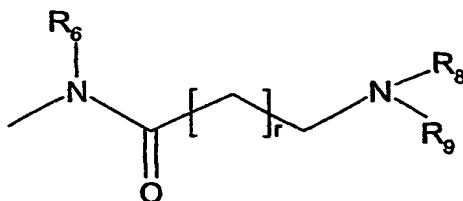
4. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle :

- 25 - A représente un phényl, une pyrimidine, une pyridazine ou une pyrazine et/ou

- $n = 1$ et/ou
 - $n' = 0$ et/ou
 - Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence linéaire, et/ou
 - R_2 est un atome d'hydrogène, et/ou
- 5 - R_3 représente un radical choisi parmi :



- R_4 est un atome d'hydrogène, et/ou
- 10 - G est un groupe CH, et/ou
- J est un groupe CH.
5. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle :
- A représente un phényl, une pyrimidine, une pyridazine ou une pyrazine et/ou
- 15 - $n = 1$ et/ou
- Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence linéaire, et/ou
 - R_2 est un atome d'hydrogène, et/ou
 - R_4 est un atome d'hydrogène, et/ou
 - R_5 est un atome d'hydrogène, et/ou
- 20 - G est un groupe CH, et/ou
- J est un groupe CH, et/ou
 - R_3 représente un radical choisi parmi :

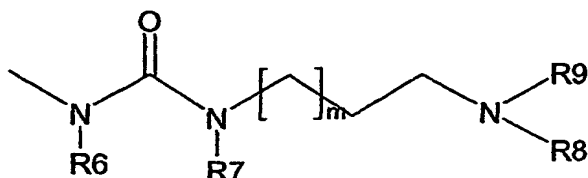


25

avec R_6 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur (en particulier méthyle) et r représente 0, 1 ou 2 (en particulier 1 ou 2).

6. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle :

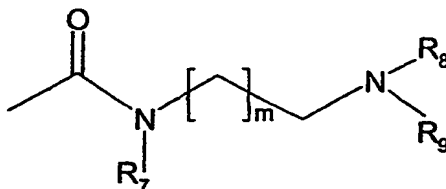
- A représente un phényl, une pyrimidine, une pyridazine ou une pyrazine et/ou
- $n = 1$, et/ou
- 5 - Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence linéaire, et/ou
- R_2 est un atome d'hydrogène, et/ou
- R_4 est un atome d'hydrogène, et/ou
- R_5 est un atome d'hydrogène, et/ou
- G est un groupe CH, et/ou
- 10 - J est un groupe CH, et/ou
- R_3 représente un radical choisi parmi :



- 15 avec R_6 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur (en particulier méthyle), R_7 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur (en particulier méthyle), et m est un entier compris inclusivement entre 0 et 2 (en particulier 0 ou 1).

7. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle :

- 20 - A représente un phényl, une pyrimidine, une pyridazine ou une pyrazine et/ou
- $n = 1$, et/ou
- Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence linéaire, et/ou
- R_2 est un atome d'hydrogène, et/ou
- R_4 est un atome d'hydrogène, et/ou
- 25 - R_5 est un atome d'hydrogène, et/ou
- G est un groupe CH, et/ou
- J est un groupe CH, et/ou
- R_3 représente un radical choisi parmi :



avec R_7 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur (en particulier méthyle) et m représente 1 ou 2.

5

8. Composé de formule générale I selon la revendication 1 ou 2, formule dans laquelle R_3 représente un groupe $-NR_6-COR_{13}$ ou $-(NR_6)_n-CONR_7R_{13}$, avec R_{13} représentant un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un groupe arylalkyle, un groupe hétéroarylalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe alkylcarboxy, un groupe cycloalkylcarboxy, un groupe alkyl-COOR₁₇, un groupe imidazopyridinylalkyle, un groupe trifluoroalkyl ou un groupe hétéroarylthioalkyle.

9. Composé de formule générale I selon la revendication 1 ou 2, formule dans laquelle R_3 représente un groupe $-CONR_7R_{13}$, avec R_{13} représentant un groupe cycloalkyle, un hétérocycle, un groupe arylalkyle, un groupe hétéroarylalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe alkylcarboxy, un groupe cycloalkylcarboxy, un groupe alkyl-COOR₁₇, un groupe alkoxyalkyle, un groupe imidazopyridinylalkyle, un groupe trifluoroalkyl ou un groupe hétéroarylthioalkyle.

10. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 9, dans laquelle A représente un phényl éventuellement substitué.

11. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 10, dans laquelle Y est une chaîne alkylène à 2 ou 3 carbones.

25

12. Composé choisi parmi les composés des exemples n° 9-46, ainsi que leurs sels.

13. Composé choisi parmi les composés des exemples n° 47-67, ainsi que leurs sels.

14. Composé choisi parmi les composés des exemples n° 72-102 et 104-106, ainsi que leurs sels.

30

15. Composé choisi parmi les composés des exemples n° 112-119, ainsi que leurs sels.

16. Composé choisi parmi :

- 2-(4-{3-[3-(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-ureido]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, 5
- 2-(4-{3-[(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate,
- 2-{4-[3-(3-amino-propionylamino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethyl ester N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate,
- 10 2-(4-{3-[2-amino-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionylamino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate,
- 2-[4-(3-{3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate,
- 2-(4-{3-[(4-pyrrolidin-1-yl-piperidine-1-carbonyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl 15 N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate,
- 2-(4-{3-[2-piperidin-1-yl-ethylcarbamoyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate,
- 2-(4-{3-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-ethyl N-(2-Ethoxy-phenyl)-carbamate, et
- 20 ainsi que leurs sels.

17. Produits intermédiaires utiles pour la préparation de produits selon la revendication 1 qui sont le 3-{4-[2-(2-ethoxy-phenylcarbamoyloxy)-éthyl]-pipérazin-1-yl}-benzoate d'éthyle, le 3-{4-[2-(2-ethoxy-phenylcarbamoyloxy)-éthyl]-pipérazin-1-yl}-benzoate de 25 sodium ou un de leurs sels d'addition.

18. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 16.

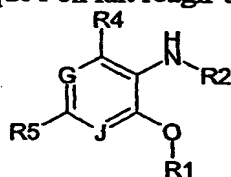
30 19. Composition pharmaceutique selon la revendication 18, pour le traitement ou la prophylaxie des maladies dans lesquelles le récepteur 5-HT₄ est impliqué.

20. Composition pharmaceutique selon la revendication 18, pour le traitement ou la prophylaxie de troubles gastro-intestinaux, de troubles du système nerveux central, 35 d'affections cardiaques, d'affections génito-urinaires, de la douleur ou de la migraine.

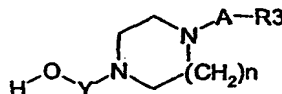
21. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 16 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à la mise en œuvre d'une méthode de traitement ou de prophylaxie du corps humain ou animal.

22. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 16 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement thérapeutique ou préventif de troubles gastro-intestinaux, de troubles du système nerveux central, d'affections cardiaques, d'affections génito-urinaires, de la douleur ou de la migraine.

23. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (III) :



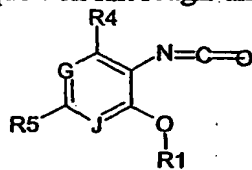
(II)



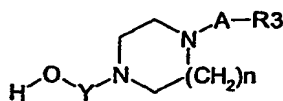
(III)

dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R5, A, Y, J, G et n ont la même signification que dans la revendication 1, en présence d'un réactif donneur de carbonyle, de préférence le triphosgène, et on récupère le produit obtenu.

24. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (IV) avec un produit de formule (III) :



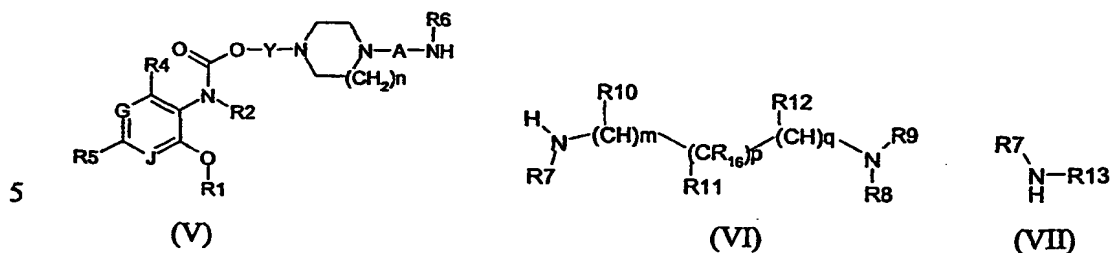
(IV)



(III)

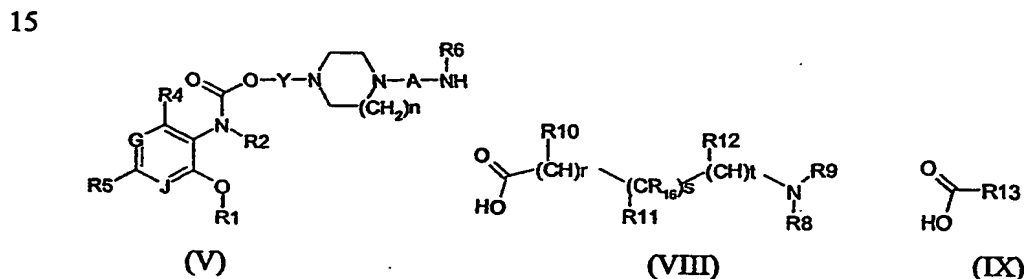
dans lesquelles les groupes R1, R3, R4, R5, A, Y, J, G et n ont la même signification que dans la revendication 1, dans un solvant aprotique de préférence le tétrahydrofurane.

25. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) avec un produit de formule (VI) ou (VII) :



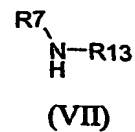
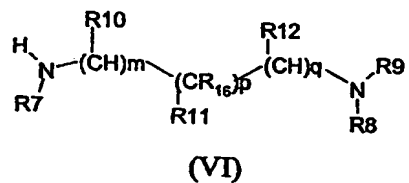
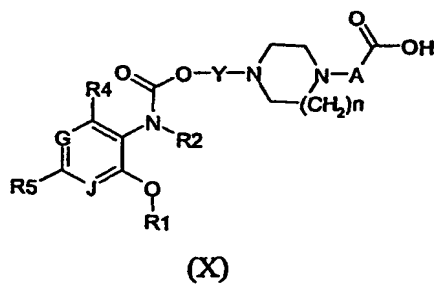
10 dans lesquelles les groupes R1-R13, R16, A, Y, J, G et n, m, p, q ont la même signification que dans la revendication 1, dans un solvant aprotique de préférence le tétrahydrofurane, en présence d'un agent donneur de carbonyle, de préférence le triphosgène.

26. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) avec un produit de formule (VIII) ou (IX) :



20 dans lesquelles les groupes R1-R6, R8-R13, R16, A, Y, J, G et n, r, s et t ont la même signification que dans la revendication 1, dans un solvant aprotique de préférence le tétrahydrofurane, en présence d'un agent de couplage classique, de préférence le DCC sur support solide ou l'EDCI.

25 27. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (X) avec un produit de formule (VI) ou (VII) :



5 dans lesquelles les groupes R1-R5, R7-R13, R16, A, Y, J, G et n, m, p et q ont la même signification que dans la revendication 1, dans un solvant aprotique de préférence le tétrahydrofurane, en présence d'un agent de couplage classique, de préférence le DCC sur support solide ou l'EDCL.

1/5

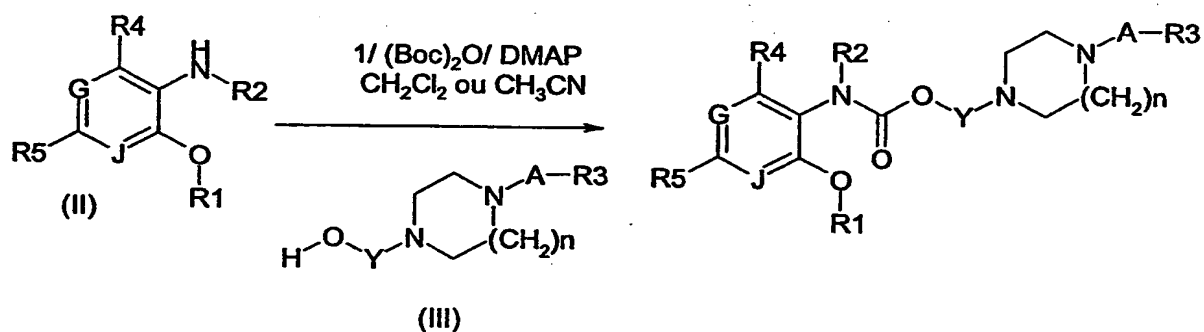


Figure 1

2/5

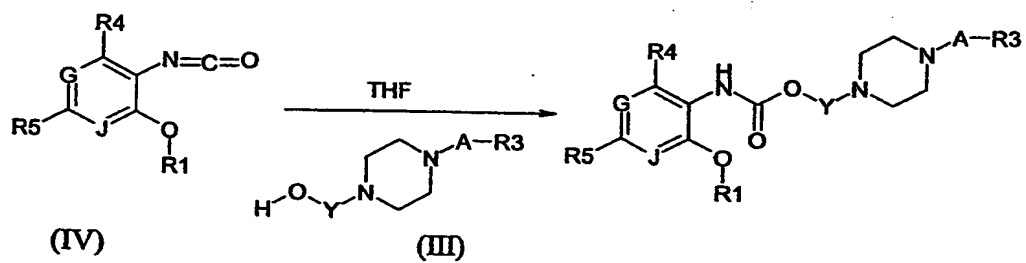


Figure 2

3/5

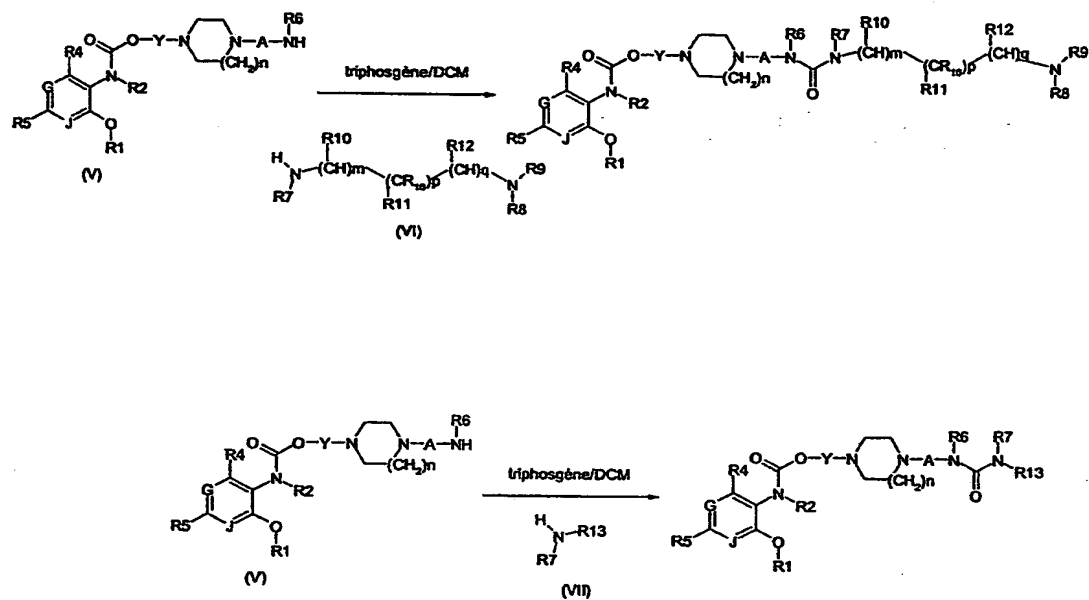


Figure 3

4/5

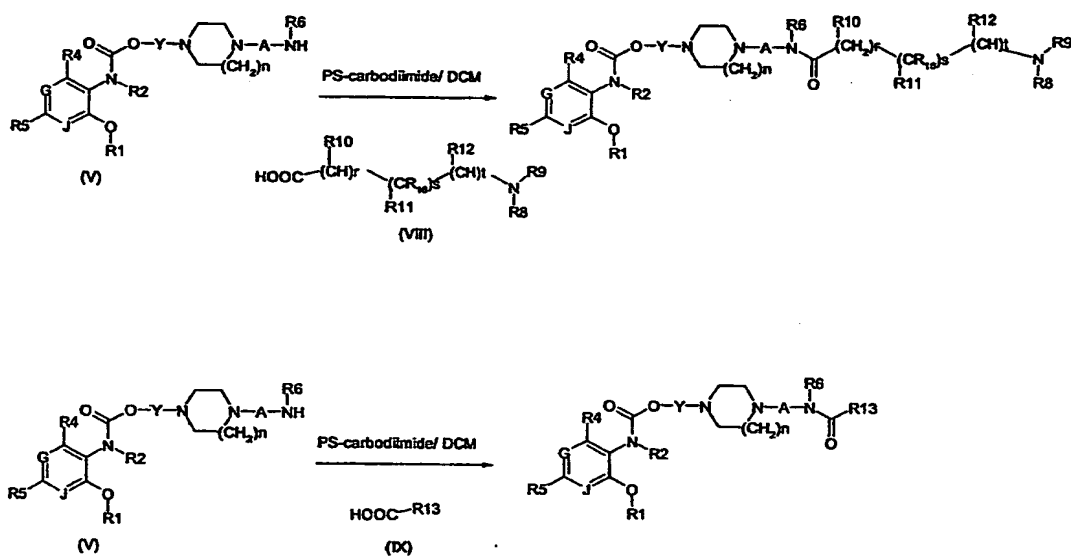


Figure 4

5/5

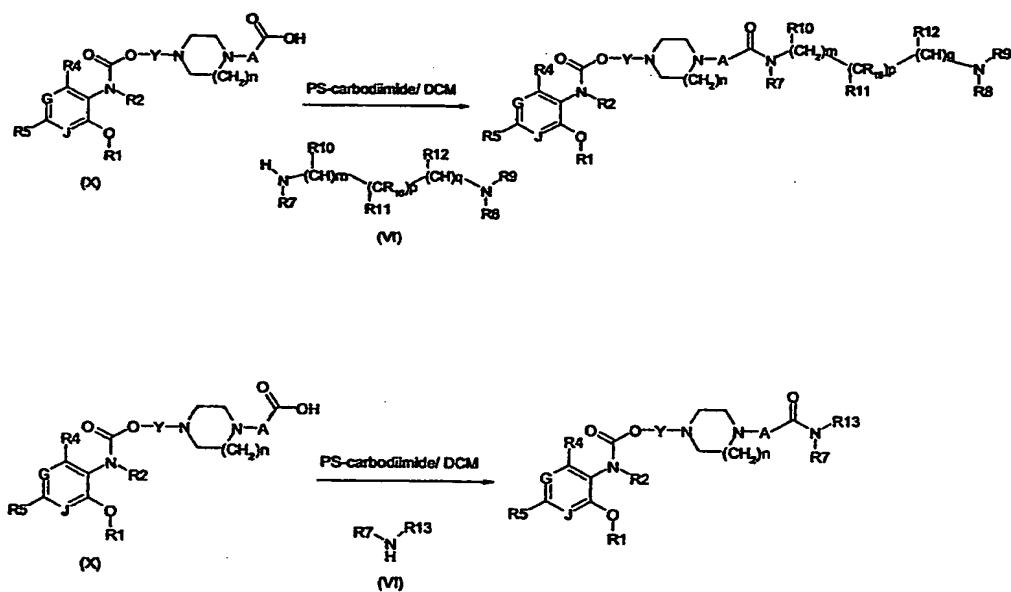


Figure 5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.